

Cerebellum sitt bidrag til arbeidsminnet - ei fMRI-studie

Trude Tangenes Os



Levert som hovudoppgåve ved

Psykologisk institutt,

Universitetet i Oslo

2007

Forord

Eg vil gjerne takke Jimmy Jensen og Kjetil Sundet for glimrande og uunnværleg handleiing. Dei har representert konstruktive og motiverande innslag når eg har kjempa som hardast med analyser, argumentasjon og reformuleringar. Dette har vore ein svært lærerik og interessant prosess.

Oppgåva hadde heller ikkje sett dagens lys utan datamaterialet som eg har fått frå TOP-studiet på Ullevål, tusen takk for at eg fekk bruke litt av det omfattande materialet som de har henta inn.

Til slutt ein generell takk til verden for å ha helde ut med meg det siste halve året, eg har nok ikkje vore heilt enkel å ha travande rundt!

”Det å skrive hovedoppgave er
som å stange hodet i veggen
– det er så godt når en kan slutte!”

Kjetil Sundet

Oslo, april 2007

Trude Tangenes Os

Samandrag

Forfattar: Trude Tangenes Os

Tittel: Cerebellum sitt bidrag til arbeidsminnet – ei fMRI-studie

Handleiarar: Jimmy Jensen og Kjetil Sundet

Cerebellum har tradisjonelt vore sett på som ein struktur som har vore viktig under planlegging og utføring av motoriske handlingar, samt ved oppretthalding av ballanse og augerørsler. Dei siste 20 åra har det imidlertid vekse fram evidens frå fleir ulike forskingsfelt som antyder at cerebellum også kan ha ei rolle i *kognitive* prosessar, og at dette skjer i samarbeid med prefrontale- og parietale cerebral cortex i cerebro-cerebellare løkker.

Formålet med denne fMRI-studien var å sjå nærare på cerebellum sitt bidrag til arbeidsminneprosessar, med hovudfokus på verbalt arbeidsminne og den fonologiske løkka. Studien er del av eit større prosjekt, Tematisk Område for Psykoser, og data frå 15 friske kvinner er henta frå hjerneavbildingsundersøkinga som er gjort der. Som mål på verbalt arbeidsminne vart det brukt eit *n*-backparadigme med talpar som stimuli, presentert i eit blokkdesign. Der var to ulike betingingar; 2-back som arbeidsminneoppgåve, og 0-back som kontrolloppgåve. Forsking på dette feltet er ikkje tidlegare blitt gjort med *n*-backparadigmet, og eitt av formåla med studien var difor å sjå om dette paradigmet gav same aktiveringar i cerebellum som ein har funne ved andre paradigmer.

Resultata støttar tidlegare funn, og det vart funne aktivering bilateralt i superiore cerebellum, samt aktiveringar i prefrontale og parietale områder av cerebrum. Det er diskutert korvidt aktiveringane som er funne i superiore cerebellum reflekterar kognitive eller motoriske prosessar, samt kva type kognitive prosessar det eventuelt kan dreie seg om. Evidensen som føreligg gjer at ein kan argumentere for at aktiveringane i cerebellum er av kognitiv art, men ut frå forskinga som føreligg er det fortsatt uklart kva slags type kognitiv prosess det dreier seg om, om det er prosessar direkte involvert i arbeidsminnet, eller om det kan dreie seg om underliggende prosessar.

Innholdsliste

SAMANDRAG	3
1 INNLEIING	5
1.1 CEREPELLUM.....	6
1.1.1 <i>Anatomi</i>	6
1.1.2 <i>Cerebro-cerebellare løkker.</i>	9
1.2 ARBEIDSMINNET	11
1.2.1 <i>Baddeley og Hitch sin modell.</i>	11
1.2.2 <i>Nevroanatometisk lokalisering av arbeidsminneprosessane i cerebrum</i>	12
1.3 CEREPELLARE AKTIVERING UNDER ARBEIDSMINNEPROSESSAR	14
1.3.1 <i>Dersom ein godtek at cerebellum bidreg til kognitive prosessar.</i>	14
1.3.2 <i>Dersom ein ikkje godtek det.</i>	15
1.4 PARADIGMER	17
1.4.1 <i>Sternbergoppgåva som mål på arbeidsminnet</i>	17
1.4.2 <i>N-back paradigmet som mål på arbeidsminnet</i>	18
1.5 FORMÅLET MED STUDIEN.....	20
1.6 PROBLEMSTILLINGAR OG HYPOTESAR	21
2 METODE	22
2.1 FORSØKSPERSONAR	22
2.1.1 <i>Inklusjons – og eksklusjonskriteriar.</i>	22
2.1.2 <i>Utvalet.</i>	22
2.2 FMRI-OPPTAK	23
2.3 PARADIGME OG DESIGN	24
2.4 BILDEPROSESSERING.	25
2.5 STATISTISKE ANALYSER	25
3 RESULTAT	27
4 DISKUSJON	32
4.1 OPPSUMMERING AV FUNN	32
4.2 KORRELASJON MELLOM NEVROKOGNITIVE DATA OG BETAVERDIAR	33
4.3 ER PARADIGMET VALID? HOVUEFFEKTAR AV ARBEIDSMINNET.	34
4.4 CEREPELLUM SITT BIDRAG TIL ARBEIDSMINNEPROSESSAR	36
4.4.1 <i>Motorisk eller kognitivt?</i>	36
4.4.2 <i>Type kognitiv prosess</i>	37
4.4.3 <i>Oppsummering og vidare forskning</i>	41
4.5 KOMMENTARAR TIL STUDIET	42
5 KONKLUSJON	43
6 REFERANSAR.....	44

1 Innleiing

J. Hughlings Jackson fekk i 1871 inn ein 5 år gammal gut til klinikken der han jobba. Guten hadde synstap, problem med å gå, anfall, og stive ledd (Psychological 1906). Han døde etter kort tid, og det viste seg at han hadde ein svulst i cerebellum, også kalla lillehjernen. Slik beskriv Jackson guten sin *mentale* tilstand (Jackson, 1906, p. 427):

“His mental condition was very peculiar. He very rarely spoke, except when spoken to, or when he wanted something to eat or drink; but he did talk well on these occasions. He had picked up a phrase since his admission into the hospital. When any one asked him 'What does the dustman say?' he would give a remarkably exact imitation of the dustman's cry, 'Dust a-hoy.' [...] His memory was very deficient; he could not remember the name of his next bedfellow; did not care to see his father or mother; and it was doubtful if he recognised his mother. He did not play. He was, however, very good-tempered, and, as the nurse said, 'biddable.' Indeed, for his age, he was abnormally good-tempered—to a degree of apathy.”

Jackson beskriv slik både kognitiv svikt, blant anna i form av tap av minner og problem med å lage nye minner, emosjonelle endringar, samt motoriske problem som følgjer av svulst i cerebellum. Allereie tidleg på 1800-talet rapporterte forskarar om ikkje-motoriske problem hos pasientar med lesjonar i cerebellum. Til dømes snakka Vulpian i 1866 om at pasienten var ”feeble minded”, og Bond sette i 1895 merkelappen ”foolishness” på den same typen pasientar (Schmahmann, 1997). Trass i at ein tidleg observerte ikkje-motoriske problem hos pasientar med lesjonar i cerebellum var strukturen sin funksjon – heilt opp til 1970-åra – likevel antatt å berre dreie seg om motoriske prosessar¹ (Clower, West, Lynch, & Strick, 2001; Middleton & Strick, 1994; Schmahmann, 1997). I kjølvatnet av at ein utvikla betre metodar for å utforske hjernen fann Dow på slutten av 1970-talet ut at cerebelliske og cerebrale regionar kunne vere knytte saman anatomisk, og kasusstudiar rapporterte om kognitive og emosjonelle skader ved lesjon av basalgangliane som tidlegare hadde vore tenkt å berre ha motoriske funksjonar slik som cerebellum. Dette førte til endring i tenking angående kva oppgåver cerebellum kunne ha, og etter kvart dukka det opp klinisk og eksperimentell evidens som tyda på at cerebellum kunne vere involvert i kognitive prosessar

¹ Ein ”prosess” kan definerast som ”ein serie av handlingar, endringar, eller funksjonar som fører til eit resultat” (“The American Heritage® Dictionary of the English Language, Fourth Edition,” 2004)

(Schmahmann, 1997), og dei siste 30 åra har det veksle fram ei forskingsretning som hevdar å finne klar evidens for at cerebellum *er* involvert i kognitive prosessar.

Mykje av forskinga innan feltet som omhandlar cerebellum og kognitive prosessar dreier seg om strukturen si rolle i den verbale delen av arbeidsminnet. Resultat kjem frå studiar med både friske forsøkspersonar (Chen & Desmond, 2005a, 2005b; Desmond, Chen, & Shieh, 2005; Desmond, Gabrieli, & Glover, 1998; Fiez et al., 1996; Kirschen, Chen, Schraedley-Desmond, & Desmond, 2005), og med pasientar med cerebellumopatologi, det vil seie enten lesjonar eller sjukdommar som svekkar denne strukturen (Justus, Ravizza, Fiez, & Ivry, 2005; Ravizza et al., 2006; Silveri, Di Betta, Filippini, Leggio, & Molinari, 1998). Diskusjonen dreier seg hovudsakleg om korvidt det er mogleg at cerebellum kan bidra til kognitive prosessar, i tilfelle kva bidrag den gjev, og kva delar av cerebellum som er deltakande.

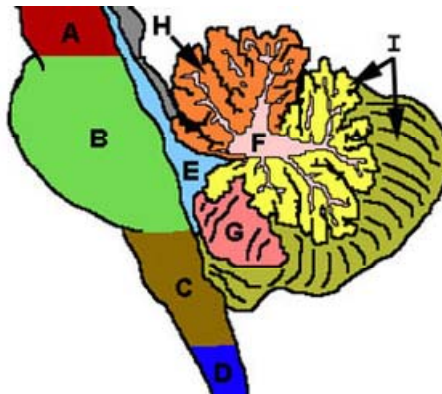
Denne oppgåva vil ta føre seg diskusjonen rundt lillehjernen sitt bidrag arbeidsminnet med utgangspunkt i Baddeley og Hitch sin arbeidsminnemodell (Baddeley, 1986, 1992, 2000, 2003; Baddeley & Hitch, 1974). Hjerneavbildningsteknikken fMRI (funksjonell magnetisk resonans imaging) er brukt som metode, og *n*-backparadigmet (Hugdahl et al., 2004) er brukt som mål på verbalt arbeidsminne. Ein antar at dersom cerebellum er deltakande i kognitive prosessar, vil det vere i samarbeid med cerebrale strukturar, også kalla storehjernen. Det vil difor først bli gjort rede for cerebellum sin anatomiske oppbygning, blant anna for å vise at der er fibrar og nervebaner mellom cerebrum og cerebellum som kognitiv informasjon kan gå gjennom. Deretter vil Baddeley og Hitch sin modell bli kort beskriven, saman med ein gjennomgang av dei strukturane i cerebrum, eller storehjernen, som er tenkt å støtte dei ulike prosessane i modellen. Dette fordi dei som sagt er antatt å ha eit samarbeid med cerebellum. Ei oversikt over forskning og diskusjonar gjort på området vil så bli presentert, før hypoteser, metodar og resultat for dette studiet bli redgjort for og diskutert.

1.1 Cerebellum

1.1.1 Anatomi

Cerebellum utgjer 1/10 av hjernen sitt totale volum og består av heile 50% av den totale mengda nevron i sentralnervesystemet (Ramnani, 2006). Den ligg bak hjernestamma på same nivå som pons og utgjer slik taket til den fjerde ventrikkelen (figur 1). Store buntar med nervefibrar som går ut frå cerebellum sørgjer for at lillehjernen har direkte og indirekte

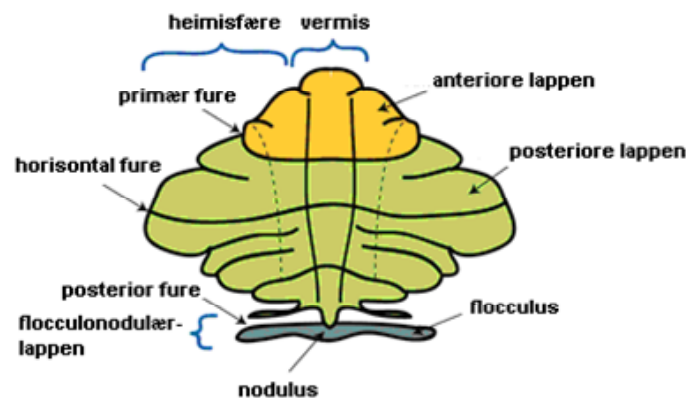
kontakt med eit breitt spekter av hjernen sine strukturar, blant anna kortikal og subkortikal cortex, hjernestamma, samt ryggmergen (Bear, Connors, & Paradiso, 2001).



Figur 1

Cerebellum og dei omkringliggende strukturane, sagittalt snitt. A: Midthjerna. B. Pons. C: Medulla. D: Ryggmergen. E: Fjerde ventrikkel. F: Arbor vitae. G: Tonsil. H: Anterior lapp. I: Posterior lapp (<http://en.wikipedia.org/wiki/cerebellum>).

Overflata til cerebellum buktar seg i mange og djupe furar der dei djupaste brukast til å dele strukturen inn i ulike delar. I mediolateral retning er lillehjernen delt inn i to heimisfærer skilt av vermis (Bear et al., 2001; Herrup & Kuemerle, 1997), medan ein i anterior-posterior retninga finn tre delar: anterior cerebellum, posterior cerebellum og flocculonodular lapp (Herrup & Kuemerle, 1997) (figur 1 og 2).

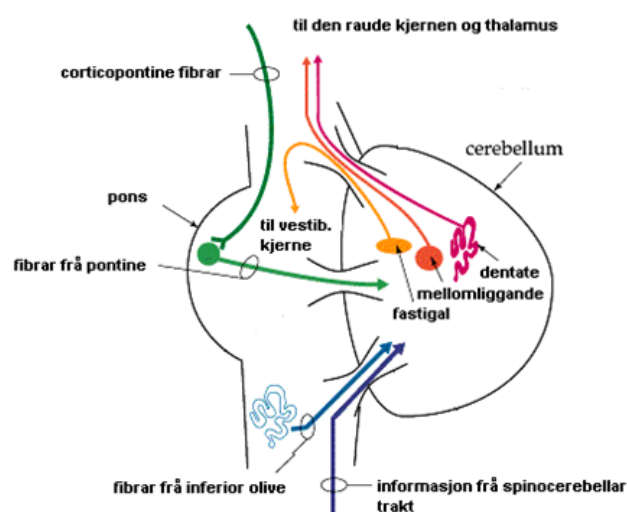


Figur 2. Skjematisk representasjon av cerebellum sin anatomi (<http://en.wikipedia.org/wiki/cerebellum>).

Områda har ulike funksjonar; flocculonodularlappen, også kalla vestibulocerebellum, har nevron som går til og frå hjernestamma og er assosiert med balanse og augebevegingar. Anteriore og posteriore delar av vermis mottok somatosensorisk informasjon og integrerer dei ulike sensoriske stimuli slik at ein kan utføre motoriske bevegingar. Det er imidlertid dei laterale delane av lillehjerna, eller dei cerebellare heimisfærene, som er interessante i denne samanhengen. Dei mottok nemlig fibrar frå fleir ulike områder av cerebral cortex og er

tradisjonelt assosiert med høgarestående funksjonar, som motorisk planlegging (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2002; Herrup & Kuemerle, 1997). Sidan denne delen av cerebellum har kontakt med cerebral cortex, og cerebral cortex tradisjonelt er kjend for å ta seg av dei kognitive prosessane, er det laterale delar av cerebellum som eventuelt kan vere deltakande i kognitive prosessar. Desse cerebellare heimisfærene er funksjonelt relatert til den kontralaterale cerebrale heimisfære (Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1989), slik at fibergangane mellom cerebellum og cerebrum kryssar.

Cerebellum har som cerebrum ein ytre gråsubstans som utgjer den cerebellare cortex og ein kvitsubstans som ligg under. I kvitsubstansen ligg der tre par med kjernar av gråsubstans som utgjer hovudåra av utgåande (efferente) og innkomande (afferente) fibrar frå cerebellum; 1) fastigal nukleus, 2) interpositus nuclei, eller den mellomliggande kjernen, som eigentleg består av to små kjernar, og 3) dentate nukleus (Gazzaniga et al., 2002). Fastigal nukleus ligg i vermis og får fibrar derifrå, dei mellomliggande kjernane får informasjon frå anterior og posterior vermis, medan dentate nukleus ligg djupt i dei to heimisfærene og får fibrar frå denne delen av cerebellum (Middleton & Strick, 1997b). Fibrar frå dei mellomliggande- og dentate nukleus går vidare til henholdsvis den raude kjerne og thalamus, og ender opp i ulike delar av cerebral cortex, medan fibrane frå flocculonodular lappen dannar synapsar direkte på vestibulære nuclei og er ikkje innom desse djupe cerebellumkjernane (<http://thalamus.wustl.edu/course/cerebell.html>) (figur 3).



Figur 3: Illustrasjon over korleis fibrar kjem inn og går ut av cerebellum (<http://thalamus.wustl.edu/course/cerebell.html>).

Når det gjeld informasjon inn til cerebellum (afferente fibrar) frå sentralnervesystemet, så kjem dei inn frå tre ulike områder: frå ryggmergen, frå inferior olive og frå pons. Dei går vidare inn i dei ulike djupe kjernar, og forgreinar seg ut til dei områda av den cerebellare cortex som tilhøyrer den enkelte kjernen. Pons er den strukturen som har med seg informasjon frå cerebral cortex (Gazzaniga et al., 2002) og sender fibrar vidare til laterale delar av den cerebellare cortex. Informasjon frå ryggmergen går direkte tilbake til flocculonodular lobe, og informasjon frå inferior olive går vidare til fastigal nukleus og mediale delar av cerebellum (figur 3).

Det essensielle i denne samanhengen er at ein har funne evidens for at efferente fibrar går frå dei laterale delane av den cerebellare cortex til cerebral cortex via dentate nukleus og thalamus, og at afferente fibrar frå cerebral cortex går til laterale delar av cerebellare cortex via pons. Slik har laterale cerebellare cortex kontakt med cerebral cortex, noko som er ein føresetnad for at cerebellum skal kunne gje støtte til desse strukturane, og dermed kanskje støtte strukturar som behandlar kognitive prosessar. Når det vidare blir henvist til cerebellare heimisfærer, eller laterale delar, reknast det som underforstått at det gjeld den cerebellare *cortex* med mindre anna er presisert.

1.1.2 Cerebro-cerebellare løkker.

Desse fibrane som går til cerebellum kjem frå fleir ulike delar av cerebral cortex, nærare bestemt frontale, parietale og temporale områder. Tradisjonelt har ein trudd at cerebellum si oppgåve var å samanfatte denne informasjonen for så og sende signal ut igjen til primærmotorisk cortex (Middleton & Strick, 1997b, 2001), og slik har cerebellum vore tenkt å berre ta del i prosessar som har med motorikk å gjere. I nyare forskning, der ein har brukt primatar som forsøksdyr, har ein imidlertid funne at der er ulike "outputkanalar", eller fiberbuntar som går frå laterale delar av cerebellum. Desse ulike fibergangane dannar synapsar i ulike delar dentate nukleus (Middleton & Strick, 2001), som igjen dannar synapsar i ulike delar av thalamus og går vidare derifrå til ulike delar av cerebral cortex (Leiner, Leiner, & Dow, 1989). Slik får ein ulike fibergangar frå cerebellum som brukar ulike delar av dentate nukleus og thalamus og går til kvar sine delar av cerebral cortex, og den tradisjonelle oppfatninga om cerebellum sin funksjon svekkast. Evidensen tydar også på at signala som går gjennom kvar av desse fibergangane er unike og innehar informasjon som er tilpassa den

delen av cerebral cortex dei ulike fibrane til slutt dannar synapsar i (Middleton & Strick, 1997a).

Det som i denne samanheng er interessant er funn av to banar som går frå laterale delar av cerebellum til inferior parietale lobule² (Clower et al., 2001) som ligg i nedre deler av parietallappen, og til prefrontal cortex (Middleton & Strick, 2001). Desse to områda av cerebrum er forbunden med prosessar i den verbale delen av arbeidsminnet, og ein har funne dei aktivert under arbeidsminneprosessar saman med laterale delar av cerebellum (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier, & Glover, 1997). Når det gjeld bana mellom cerebellum og inferior parietale lobule, har Clower med kollegaer (2001) funne at denne outputkanalen ser ut til å danne synapsar ventralt i dentate nukleus, fibrane går vidare til ei gruppe nuclei i thalamus kalla mediale pulvinare nukleus før dei endar i parietale cortex. Bana frå cerebellum til prefrontal cortex går gjennom ventrale delar av dentate nukleus, men gjennom separate baner i forhold til dei som går til inferior parietale lobule. Bana dannar synapsar i ulike delar av thalamus og går vidare opp til cerebral cortex (Middleton & Strick, 1997b, 2001). Det som ytterlegare støtter evidensen om at der er banar som har med seg informasjon viktig for områder som driv med kognitiv prosessering, er at det er funne eigne banar til premotorisk cortex som ser ut til å danne synapsar i *dorsale* regionar av dentate (Middleton & Strick, 2001) i motsetnad til fibrane som går til prefrontal- og parietale cortex som synapsar *ventralt* i dentate. Desse dannar altså ein eigen bane med signal som ein slik kan anta er annleis frå dei andre.

Når det gjeld fibrar frå desse aktuelle områda i cerebral cortex tilbake til cerebellum ser ein at fibrar går frå parietale områder av cerebrum, samt frå dorsale, laterale og mediale delar av prefrontal cortex til mediale deler av pons, spesielt er det funne fibrar frå Brodmann sitt område (BA) 46 som er sentral i arbeidsminneprosessen. (Schmahmann & Pandya, 1997). I pons kryssar fibrane slik at dei går til den kontralaterale delen av cerebellum (Schmahmann, Rosene, & Pandya, 2004). Kirschen med kollegaer (2005) refererar til fleir primatstudiar der det er evidens for at signal sendast frå frontalregionar til medial pontine nuclei, dannar synapsar der og går vidare til superior cerebellum, eller øvre delar av dei cerebellare heimisfærene. Fibrar som skal til paramedian lobule, eller inferior cerebellum (nedre delar av

² Ein "lobule" er ein "liten lapp", og altså ein del av dei store lappane som hjernen er delt inn i. Det er ingen gode norske ord for dette begrepet, og det engelske uttrykket vil difor bli brukt vidare i denne oppgåva.

neocerebellum), dannar synapsar i laterale regionar av pontine nuclei. Dette meiner Schmahmann og Pandya støtter oppom ideen om at cerebellum er ein integrert del av den corticale-subcortical løkka som gjer kognitive prosessar mogleg (Schmahmann & Pandya, 1997). Og som det vil bli argumentert for seinare er det ved forskning på cerebellum si deltaking i kognitive prosessar funne at nettopp inferior og superior cerebellum er involvert i verbale arbeidsminneprosessar.

Ein har altså funne evidens som tydar på at cerebellum har forbindelse til prefrontale og parietale områder av cerebral cortex via afferente og efferente fibrar, meir spesifikt at superior cerebellum har fiberløkker med prefrontal cortex, og inferior cerebellum har fiberløkker med parietale cortex. Slik kan det tyde på at det i alle fall anatomisk sett ligg til rette for at cerebellum kan delta i kognitive prosessar.

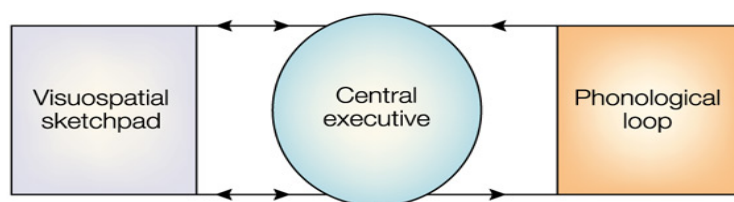
1.2 Arbeidsminnet

1.2.1 *Baddeley og Hitch sin modell*

I forskinga på cerebellum sitt bidrag til kognitive prosessar har mange brukt arbeidsminnet som ”mål” på kognitive prosessar. Schmahmann (1997) definerer kognisjon som ”tankeprosessar som eksekutiv funksjon, læring, hukommelse, visuell analyse, og språk” (p. xxvvi, preface). Det er fleire modellar og definisjonar på arbeidsminnet (Landro et al., 2001), men den modellen som har vore mest brukt i forskning generelt (Gruber, 2001) – og også den mest brukte i denne forskingsgreina – er Baddeley og Hitch sin modell (Baddeley, 1986, 1992, 2000; Baddeley & Hitch, 1974). Termen ”working memory” vart sannsynlegvis først brukt av Miller, Galanter og Pribram i 1960 (Baddeley, 2003), og vart vidareført av Baddeley og Hitch som ei utviding av det tradisjonelle korttidsminne-begrepet (Baddeley & Hitch, 1974; Gazzaniga et al., 2002). Baddeley definerar arbeidsminnet, eller ”working memory”, som ”eit hjernesystem som gjev midlertidig lagring og manipulering av informasjon som er nødvendig for komplekse kognitive oppgåver som språkforståing, læring og resonnering” (1992, p. 255). Slik er arbeidsminnet noko som held og manipulerar informasjon over ei kort periode.

Baddeley og Hitch (1974) beskrev arbeidsminnet til å bestå av ein eksekutiv funksjon som styrer to undersystem, den fonologiske løkka og den visuospatiale skisseblokka (figur 4). Dei to sistnemnde er system for midlertidig lagring, oppretthalding og manipulering av

henholdsvis språkleg og romleg informasjon, medan den eksekutive funksjonen regulerar måten informasjonen i undersystema skal bearbeidast på (Baddeley, 1986, 1992, 2000). Den visuelle skisseblokka er delt inn i ein lagringskomponent og ein visuell gjentakingsdel, og held spatiale og romlege representasjonar aktivt i minne over kort tid, samt tar seg av eventuell manipulering av informasjonen. Den registrerer visuell informasjon som farge, lokalisering i rommet, og form, og ein antar at den deltek når ein skal forstå komplekse system, i spatial orientering og ved geografisk kunnskap. Både denne og den fonologiske løkka har kapasitet som avgrensar seg til nokre få objekt, (Baddeley, 2003). Den fonologiske løkka behandlar informasjon av verbal art og består av eit fonologisk lager og eit artikulatorkisk gjentakingsystem. Informasjon i det fonologiske lageret er presentert som akustiske fonologiske kodar som vil svekkast etter 2-3 sekund utan hjelp frå den artikulære gjentakingsprosessen, også kalla indre tale, som vil seie at subjektet gjentek informasjonen ”inni seg”. Aktiveringsmønsteret ved indre tale har mykje til felles med det som ein finn under vanleg tale, men dei er ikkje heilt like (Gruber, Muller, & Falkai, 2007). Denne indre tala har som oppgåve å friske opp representasjonane, eller kodane i lageret slik at dei ikkje forsvinn (Baddeley, 2003). Dette betyr at når ein person får presentert informasjon så må den først omkodast til fonologiske termar før den går inn i den fonologiske løkka der ein stadig gjentek informasjonen akustisk, eller ved hjelp av indre tale for at minnespora skal haldast aktive. Dersom data derimot blir presentert auditorisk vil det ikkje trenge å omsettast, og går direkte til det fonologiske lageret (Baddeley, 1986, 1992, 2000). Det er evidens for at den visuelle skisseblokka kan bruke den fonologiske løkka som hjelp når den skal manipulere informasjon, men det er svært lite forskning på korleis desse to systema fungerer saman (Baddeley, 2003).

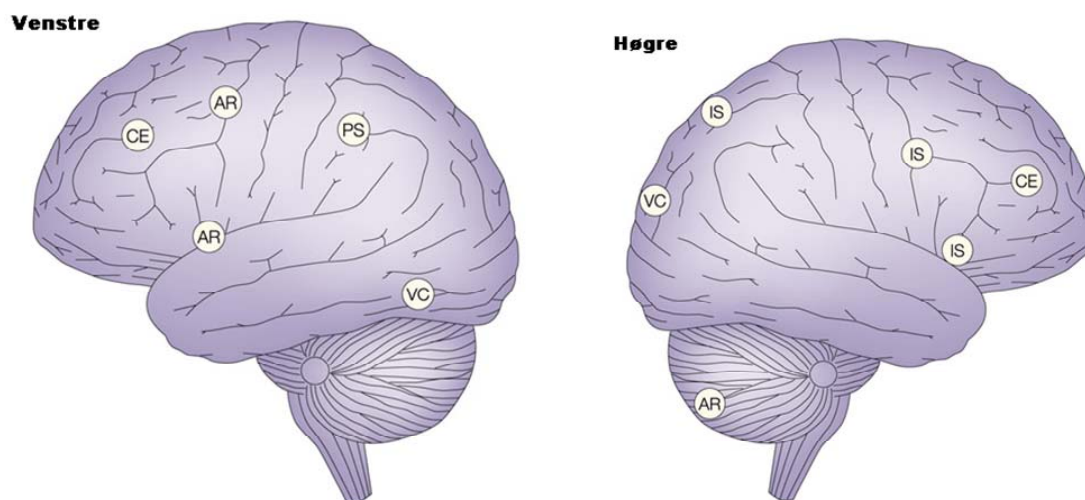


Figur 4. Baddeley og Hitch sin modell av arbeidsminnet. Central executive = kontrollsystem, Visuospatial sketchpad = visuospatial skisseblokk, Phonological loop = fonologisk løkke. Fonologisk løkke inneheld fonologisk lager og artikulær gjentakning (Baddeley, 2003).

1.2.2 Nevroanatometisk lokalisering av arbeidsminneprosessane i cerebrum

Dei tre hovudkomponentane i arbeidsminnet (visuell skisseblokk, fonologisk løkke og sentral eksekutiv) er relatert til fleir områder i hjernen (Baddeley, 2003). Aktiveringane er altså

spreidd over fleir strukturar bilateralt og er ikkje konsentrert i eitt område, det er likevel områder dei ulike komponentane er sterkare knytt til enn andre (figur 5). Aktiveringar i forbinding med eksekutive prosessar er funne dorsolateralt i prefrontal cortex. Den visuospatiale skisseblokka er primært lokalisert i høgre heimisfære (Baddeley, 2003; Lycke, 2005), men der er i tillegg blitt funne ei spreidd aktivering i forbinding med denne bilateralt i frontale, parietale og occipitale områder (Smith, Jonides, & Koeppe, 1996). Den fonologiske løkka er den prosessen vi veit mest om både når det gjeld funksjon og kva delar av hjernen som støtter prosessen (Baddeley, 2003). Hovudområda som ein har funne ligg i venstre heimisfære, nærare bestemt venstre inferiore frontale cortex (BA 44/6), dorsolaterale prefrontal cortex (BA 9/46), parietale cortex (BA 7/40), og premotoriske cortex (BA 6). Det er i tillegg funne aktivering i anteriore cingulate cortex, occipitale cortex og cerebellum (Cabeza & Nyberg, 2000). Den fonologiske løkka har to hovudoppgåver; lagring og gjentakning av verbalt materiale. I tillegg er der ting som tyder på at den også er involvert i omkodning av visuelt materiale til fonologisk materiale (Baddeley, 2003). Meir spesifikt i forhold til desse funksjonane, har ein funne tendensar til at gjentakning av verbalt materiale, eller indre tale, gjev aktivering i venstre inferior frontal cortex, medan lagring av denne typen informasjon skjer i venstre posterior parietale cortex (Awh et al., 1996; Fiez, 1996; Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993). Det er nettopp desse områda ein har funne at det går Cerebro-cerebellare løkker mellom (sjå side 10).



Figur 5. Ei tentativ oversikt over plassering av dei ulike komponentane i arbeidsminnemodellen i venstre og høgre heimisfære. CE = sentral eksekutiv, AR = artikulatorkisk gjentakning, PS = fonologisk lager, VC = visuospatialt lager, IS = spatial gjentakning (Baddeley, 2003).

1.3 cerebellare aktivering under arbeidsminneprosessar

Når det gjeld aktivering i cerebellum ved bruk av arbeidsminnet, ser det ut til å vere to ulike aktiveringsmønster; eitt bilateralt i superior cerebellum, og eit høgrelateralt i inferior cerebellum (Chen & Desmond, 2005a, 2005b; Desmond et al., 2005; Desmond et al., 1997; Kirschen et al., 2005). Ein er imidlertid ikkje enige om kva denne aktiveringa betyr i forhold til arbeidsminneprosessen. Generelt kan ein seie at det i denne diskusjonen er hovudsakleg to tilnærmingar; dei som meiner at desse aktiveringane fint kan forklarast med motoriske prosessar, og dei som meiner det handlar om kognitive prosessar. For dei som godtek synet om at dette er kognitiv aktivering dreiar debatten seg for det første om kva slags kognitive prosessar aktiveringane støttar, og for det andre om cerebellum har ei sjølvstendig rolle i dette, eller om den berre medierar prosessane.

1.3.1 Dersom ein godtek at cerebellum bidreg til kognitive prosessar...

For å ta det siste først; eit av dei første studia som fann aktivering i cerebellum ved oppgåver tenkt å vere kognitive var Petersen med kollegaer i 1989 (Chen & Desmond, 2005b; Desmond & Fiez, 1998; Desmond et al., 1998; Fiez, 1996; Fiez & Raichle, 1997; Petersen et al., 1989). Dei undersøkte hjerneaktivering ved prosessering av enkle ord hos friske personar og fann auka blodgjennomstrøyming i cerebellum (Petersen et al., 1989). Dette var imidlertid ein av fleir som tidleg rapporterte om aktivering i cerebellum under arbeidsminneoppgåver. Sidan deira eigentleg fokus var aktivering i cerebrum vart denne aktiveringa rapportert som ei slags bivirkning, og ikkje vidare følgt opp. Desmond med kollegaer (1998) var av dei som starta å ta denne aktiveringa alvorleg, og rapporterer om ei rekke funn der aktiveringar i høgre cerebellum aukar og minkar saman med venstre prefrontale regionar. For å få klarheit i kva desse aktiveringane eigentleg dreier seg om er det gjort studiar som samanliknar kognitive med motoriske funksjonar (Desmond et al., 1997), det er gjort studiar med ulikt arbeidstrykk for å sjå om det er arbeidsmengda som lagar aktiveringane og ikkje direkte prosessane i arbeidsminnet (Desmond et al., 1998; Kirschen et al., 2005), ein har sett om aktiveringa skil seg frå dei ein får i cerebrum for å sjå om det er ulike prosessar som føregår i cerebellum og cerebrum (Desmond et al., 1998; Ravizza et al., 2006), der er gjort forsøk på å skilje dei to aktiveringsmønstra i cerebellum for å sjå om ein kan finne at dei har oppgåver i ulike delar av arbeidsminneprosessen (Chen & Desmond, 2005a; Desmond et al., 1997), og ein har også sett på om cerebellum sine eventuelle bidrag til kognitive prosessar er essensielle, eller berre medierande (Gottwald, Wilde, Mihajlovic, & Mehdorn, 2004; Justus et al., 2005). Evidensen

tyder på at dei to aktiveringsmønstra i cerebellum dreier seg om ulike prosessar der inferior cerebellum mottok informasjon frå parietale cortex og har med det fonologiske lageret å gjere, medan superior cerebellum får informasjon frå prefrontal cortex og er slik viktig i den artikulatoriske prosessen (Chen & Desmond, 2005a; Desmond et al., 1997). I tillegg har ein funne at den bilaterale superiore aktiveringa aukar med auka arbeidstrykk (Desmond et al., 1998).

Studiar som involverar personar med cerebellar patologi supplerar denne forskinga ved å finne evidens for at cerebellum sitt bidrag er forskjellig frå dei frontale aktiveringane, til dømes at cerebellum er vesentleg i den fonologiske innkodinga av visuelt materiale, medan prefrontale områder har meir med den artikulatoriske prosessen å gjere (Ravizza et al., 2006). Der er også direkte støtte til at cerebellum deltek i arbeidsminneprosessen ved planlegging av språkproduksjon (Silveri et al., 1998). I tillegg har forskning på cerebellar kognitivt affektivt syndrom vist at pasientar med denne diagnosen har eksekutive vanskar, personlegheitsendring, og nedsett språkproduksjon (Schmahmann & Sherman, 1998), noko som liknar vanskane guten beskriven i kasuset i innleiinga hadde. Dette kan vel også seiast å vere typiske ikkje-motoriske prosessar. Det er også dette forskingsfeltet som har flagga sterkast for at cerebellum sine oppgåver ikkje er essensielle for arbeidsminnet, men heller medierande. Forskarar har funne evidens for at pasientar med ulike skader i cerebellum fortsatt klarer å utføre nevropsykologiske testar, men dei gjer det dårlegare enn friske (Gottwald et al., 2004; Justus et al., 2005), og konkluderar med at enten så har cerebellum medierande prosessar i arbeidsminnet, eller så kan det vere at hjernen til pasientar med cerebellar lesjon er plastisk og at den kompenserar for dei manglande funksjonane andre stader (Justus et al., 2005). Slik er det sannsynleg at cerebellum støttar opp om det strukturar i cerebrum driv med.

1.3.2 Dersom ein ikkje godtek det..

Det er altså fleir studiar som viser til at cerebellum kan vere involvert i ulike kognitive prosessar, og nokre går så sterkt ut at dei hevdar ein ikkje lenger kan forklare fenomena med motorisk aktivitet (Fiez, 1996). Trass i dette er det andre som meiner at evidensen ikkje er tilstrekkeleg eintydig og kritiserer den med grunnlag i metode (Daum & Ackermann, 1997), begrep (Bloedel & Bracha, 1997), og paradigmer (Daum & Ackermann, 1997).

Daum og Ackerman (1997) kritiserar spesielt forskinga som er gjort med lesjonspasientar og meiner at den ikkje er konsistent grunna at pasientgruppa er svært heterogen. I tillegg hevder dei at ein ikkje har vore nøye nok med å gjere kontrollgruppene like nok forsøksgruppene, og på den måten ikkje kan generalisere funna. Dei peiker også på metodiske problem ved å bruke funksjonell hjerneavbilding, blant anna at paradigma må tilpassast denne metoden i større grad enn dei er gjort, og at det er vanskeleg å avgjere kva for nokre av dei aktive hjernestrukturane som er *kritisk* involvert i prosessane, det vil seie at dersom desse vart fjerna vil utføring av prosessen bli kvalitativt dårlegare, eller ikkje vere til stades. Dei hevder imidlertid at der ikkje føreligg evidens på at cerebellum er involvert med kritiske prosessar, noko i tråd med det ein har konkludert med i fleir av studia som såg på pasientar med lesjonar i cerebellum. Til slutt meiner dei at cerebellum sitt bidrag til frontallappsfunksjonar må spesifiserast då dette ikkje er tydeleg nok. Fiez (1996) er på si side ein av dei som held fast på at evidensen er overbevisande. Ho seier seg einig i at vi må vere kritiske til paradigmer og metodar som brukast, då kognitive oppgåver har likskapar med motoriske oppgåver, og ofte er ein avhengige av begge typar prosessar, men at dei paradigma som er brukt er gode nok.

Bloedel og Bracha (1997) tar opp eit definisjonsaspekt ved forskinga og meiner at distinksjonen mellom motorisk og kognitive funksjonar er kunstig. Dei argumenterar med to poeng; for det første at det i forskning ofte blir trekt feil slutningar om kva funksjonar eit paradigme eigentleg består av. Til dømes har det vist seg å vere vanskeleg å lære ein person med skade i cerebellum klassisk betinging av augeblinking ved å til dømes forsøke å forbinde augeblinking med ein tone. Når ein derimot lagar paradigmat slik at blinkinga blir *nødvendig* – til dømes ved å blåse luft på auget – klarer subjekta plutsleg å produsere både spontane og frivillige blink. Slik kan det *sjå ut som* om åtferda er knytt til ein assosiativ, eller kognitiv funksjon av oppgåva medan dette eigenleg ikkje er tilfellet. For det andre meiner Bloedel og Bracha at distinksjonen som er laga mellom motoriske og kognitive prosessar ikkje samsvarer med måten åtferd generelt er organisert på. Ein kan ikkje skilje på desse prosessane i den grad det er gjort i forskinga på cerebellum, då utføring av ei oppgåve vil vere avhengig av alle bidraga til cerebellum som eit heile (Bloedel & Bracha, 1997).

Denne kritikken er imidlertid skriven i 1997, og mykje forskning som presenterar konsistente funn og dermed styrkar evidensen for at cerebellum har ei rolle i kognitive prosessar er komen til dei siste 10 åra. Desmond og Chen (2002) som sjølv har vore sentrale i denne forskingsretninga har også uttalt seg om vanskane med å bruke fMRI som metode. fMRI er eit

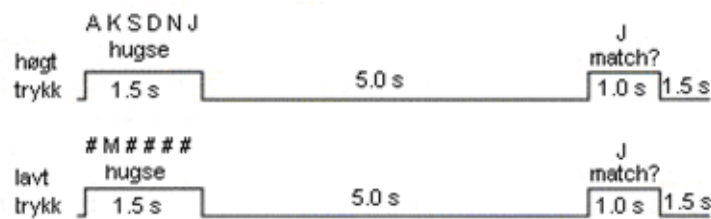
indirekte mål på hjernefunksjonar sidan ein brukar BOLD-signal som ein reliabel indikasjon på at auka neuronal aktivitet har funne stad. Dette avheng av at koplinga mellom neuronal aktivitet og BOLD-signal er konstant over populasjonar. Dei tar og opp Daum og Ackerman sine bekymringar når det gjeld kritiske aktiveringar for dei prosessane ein ønsker å måle, og aktualiserer problemet med korvidt alle aktiveringane vi ser i hjernen er nødvendige for den prosessen vi ønsker å måle. Dei konkluderar med at ein må vere bevisst på det kan gje utslag på resultat dersom der er forskjellar i populasjonen, dersom oppgåvene ikkje er korrekte, og dersom metoden i seg sjølv ikkje er god, og tilbakeviser Daum og Ackerman sin kritikk mot forskingsfeltet når dei hevdar at er det tatt høgde for i deira studiar og slik hevder at resultata er reliable.

Der er altså evidens for at der er to ulike aktiveringsmønster i cerebellum ved bruk av arbeidsminne; eitt bilateralt superiort, og eit høgrelateralt inferiort. Dei har begge fiberløkker med cerebral cortex, fMRI-data antyder at dei aktiverast saman med cerebrale områder, og pasientar med lesjonar i cerebellum viser åtferdsvanskar innan visse kognitive prosessar. Der er imidlertid problem med studiane slik nokre har påpeika, både med begrep og paradigmer, og denne studien vil forsøke å vidare belyse denne problematikken.

1.4 Paradigmer

1.4.1 Sternbergoppgåva som mål på arbeidsminnet

Dei fleste av studiane gjort på cerebellum si involvering i kognitive prosessar har brukt Sternbergparadigmet som mål på verbalt arbeidsminne. Her brukast oftast bokstavrekker som stimuli, og ein presenterar forsøkspersonen for mellom 2 og 6 bokstaver som dei skal hugse over ei periode. Dei viser så ein enkelt bokstav og subjektet skal avgjere om denne er med i bokstavrekka som vart presentert først eller ikkje (figur 6). Paradigmet tillet variasjon av arbeidstrykk (mengd av bokstavar presentert i bokstavrekka), og det er rimeleg enkelt å dele den inn i innkoding (presentasjon av bokstavrekka), oppretthalding (gjentaking av materialet), og gjenhenting (avgjersla om den presenterte bokstaven er i bokstavrekka) (Ellis, Silberstein, & Nathan, 2006). Oppgåva kan brukast til å finne aktiveringar knytt til Baddeley og Hitch si fonologiske løkke, og paradigmet er blitt brukt for å finne kva delar av cerebellum som støttar artikulatorkisk gjentaking, og kva delar som støttar det fonologiske lageret. Som kontrolloppgåve blir det ofte brukt reine artikulatorkiske oppgåver for å kunne skilje mellom artikulatorkis- og lagringsprosessar.



Figur 6. Eksempel på ei Sternbergoppgåve med høgt (øverst) og lavt (nederst) krav til arbeidskapasitet. Figuren er henta frå Chen og Desmond (2005), og er blitt oversett til norsk.

Det er imidlertid ulemper med paradigmet. Blant anna viser det seg at forsøkspersonar har ein tendens til å "chunke" materiale når dei kan det (Parmenter, Shucard, Benedict, & Shucard, 2006), det vil seie at ein samanfattar informasjonen ein får presentert til eit ord og lagrar den som ein einheit i staden for fleir separate. For eksempel kan ein tenke seg at ein presenterer boksavlinja "A K S D N J" til ein forsøksperson. Dersom forsøkspersonen til dømes er jordmor vil dei tre siste bokstavane danne forkortinga til "Den Norske Jordmorforening", og personen vil lett kunne sette saman og hugse desse tre bokstavane som ein einheit. På denne måten vil subjektet kanskje klare å hugse stimuli betre og slik blir ikkje oppgåva så vanskeleg som ho er meint å vere. Ei anna ulempe ved Sternbergparadigmet er at sidan dei enkelte prosessane er separerte, og oppgåva går over noko tid, kan det vere vanskeleg å måle arbeidsminnet som ein heilheitleg prosess, ein kan berre måle dei enkelte delane. I tillegg er det dei som meiner at paradigmet er for enkelt, ikkje måler manipulering av data, og slik ikkje er ei god oppgåve til å måle arbeidsminneprosessar (Jarrold & Towse, 2006).

1.4.2 N-back paradigmet som mål på arbeidsminnet

I fMRI-forskning der ein har hatt arbeidsminnet og støttande cerebrale strukturar som fokus – og ikkje *cerebellum* sin funksjon i arbeidsminnet – er *n*-back paradigmet mykje brukt (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005; Parmenter et al., 2006). I denne oppgåva skal ein avgjere om presentert stimulus er likt det som vart vist *n* sekvensar tilbake. Som kontrolloppgåve brukast 0-back, som ein antar inneheld dei same prosessane bortsett frå arbeidsminnekomponenten. Her får subjektet presentert eit og eit stimulus og skal reagere når dette er ein gjeven bokstav eller tal. Ved å trekke aktivering målt i 0-back med aktivering i *n*-back antar ein å stå igjen med eit mål på aktivering av det faktiske arbeidsminnet. Vanlegast er det å bruke 1-, 2- eller 3-back, og når *n* aukar så aukar også arbeidsbyrda ved oppgåva, og dermed kravet den set til arbeidsminnet (Parmenter et al., 2006).

N-backoppgåva krev aktiv behandling av informasjon ved at ein skal oppdatere arbeidsminnet ettersom ny informasjon skal hugsast, ein skal halde denne informasjonen aktiv, og ein skal også drive manipulering av den ved at ein samanlikner ulike delar (Owen et al., 2005).

Jonides med kollegaer (1997) fann at følgjande prosessar inngår i ei *n*-backoppgåve:

1. Innkoding av stimuli
2. Lagring av informasjon relevant for seinare avgjersler
3. Gjentakning av denne informasjonen for å halde den aktiv.
4. Samanlikning av den nyaste informasjonen som er innkoda med informasjon lagra n gonger tilbake.
5. Temporal koding av rekkefølge av informasjonen slik at punkt 4 kan utførast.
6. Inhibering av det eldste minnesporet.
7. Responsprosessar.

Her er det prosessane i punkt 2 til 6 som reknast som prosessar aktive i arbeidsminnet (Jonides et al., 1997), der ein kan rekne punkt 4, 5 og 6 som eksekutive prosessar sidan desse kan seiast å dreie seg om manipulering av materialet, samt korleis ein skal handle på det. Korvidt dette dekker alle prosessane som skjer under arbeidsminnet kan diskutert, blant anna kan ein tenke seg at det verbale arbeidsminnet krev visuell persepsjon dersom materialet blir presentert visuelt, samt merksemd og reaksjonsevne. Dette er imidlertid prosessar som ikkje er del av sjølv arbeidsminneoppgåva, men meir ein føresetnad for at ein skal kunne klare å utføre den. Oppgåva eignar seg godt til å måle arbeidsminnerelaterte hjerneaktiveringar (Carlson et al., 1998) sjølv om også dette paradigmet har fått kritikk for å vere for enkelt til å måle desse prosessane godt nok (Jarrold & Towse, 2006). Paradigmet kan måle domenespesifisitet ved å bruke ulike typar stimuli (Ragland et al., 2002), og oppgåva eignar seg også til å teste aktivering ved auka arbeidstrykk då ein enkelt kan manipulere arbeidsbelastninga ved å auke antal *n*-back som skal samanliknast, og slik få personen til å måtte handtere meir informasjon. Det ser også ut til at personar utfører *n*-back-oppgåva slik dei blir fortalt, og ein kan sannsynleg at alle bruker same metode for å utføre den (Parmenter et al., 2006; Schumacher et al., 1996). Dette er ein styrke fordi ein vil få målt dei same prosessane.

N-back-oppgåva skil seg slik frå Sternbergoppgåva på særleg eitt punkt: Den har ikkje like klare skilje på innkoding, oppretthalding og gjenhenting som Sternbergoppgåva. Det ei

heterogen oppgåve som vil måle totaliteten av arbeidsminnet heller enn delar av det (Gruber & von Cramon, 2003). Sjølv om forskarar fann tendensar til denne oppdelinga ved bruk av "steady state probe topograpgy" også ved *n*-backparadigmet (Ellis et al., 2006), vil ein ha store problem med å skilje på dette ved bruk av fMRI. Slik består *n*-back oppgåva av ei kompleks serie av separate og kan hende overlappende prosessar, og i staden for å sjå prestasjonane i tidsperiodar der ein tenker seg at dei ulike prosessane (innkoding, gjenhenting og oppretthalding) føregår kvar for seg, må ein heller sjå aktiveringa som mål på summen av desse prosessane (Ellis et al., 2006). Ein kan slik argumentere for at ein ved *n*-backparadigmet måler ein totalitet av arbeidsminnet, medan ein i Sternbergparadigmet måler dei åtskilte prosessane. Fordi forsøkspersonen heile tida må halde informasjon i minnet, samanlikne ny informasjon med gammal informasjon, samt slette gammal informasjon og lagre ny kan denne oppgåva også seiast å vere kontinuerleg (Parmenter et al., 2006). Ein vil i tillegg alltid vere avhengig av å få med seg all informasjon som blir presentert sidan ein skal bruke den vidare (Watter, Geffen, & Geffen, 2001), medan ein i Sternbergparadigmet vil få presentert fleir seriar med åtskilte oppgåver der ein vil slette alt på ein gong og slik ikkje vil ha oppgåver som strekker seg over like lange periodar. Slik kan ein diskutere korvidt *n*-backparadigmet faktisk krev høgare grad av merksemd over lenger tid enn Sternbergparadigmet sidan det krev stadig oppdatering og samanlikning av informasjon. Ein kan også anta at strategiane som brukast av forsøkspersonane for desse to paradigma er ulike i og med at informasjonen presenterast og behandlast ulikt.

1.5 Formålet med studien

Denne studien er del av ein større prosjekt, Tematisk Område for Psykoser (TOP-studien), som er designa med formål å undersøke menneske med psykose og samanlikne dei med ei frisk kontrollgruppe. I TOP-studien inngår det fMRI-undersøkingar, og det er data frå dei delane av hjerneavbildinga som omhandlar arbeidsminneoppgåver frå den friske kontrollgruppa som var interessant å sjå nærare på i denne studien. Det er brukt data frå 15 kvinner der vi fann signal i øvre (superiore) delar av cerebellum. Grunna at ambisjonen ved fMRI-undersøkinga til TOP-studien hovudsakleg var å avbilde cerebrum er det begrensa antal forsøkspersonar som hadde signal i cerebellum. Dei 15 kvinnene oppfylte i tillegg alle inklusjonskriteriane (sjå side 22).

Formålet med studien var å sjå om det fant aktivisering i cerebellum under verbalt arbeidsminne. For å aktivere det verbale arbeidsminnet vart *n*-backparadigmet med talpar som stimulus brukt (Hugdahl et al., 2004). 2-backoppgåva vart brukt som arbeidsminneoppgåve, med 0-back som kontrolloppgåve. I kontrolloppgåva skulle forsøkspersonen trykke på ein knapp når tala i talparet var like. Slik kunne ein unngå at forsøkspersonen måtte hugse kva tal det skulle reagerast på, og sannsynet for at forsøkspersonen repeterer dette talet gjennom heile oppgåva har minka. Repetering av tal er noko ein kan tenke seg er ein del av arbeidsminneoppgåva og det bør difor ikkje vere del av kontrolloppgåva. Når det gjeld bruk av tal som fonologisk stimuli har forskning vist at presentasjon av tal som skal lagrast i den fonologiske løkka aktiverar hjernen på same måte som bokstavar, og kan difor reknast som fonologisk materiale på lik linje med bokstavar (Kole, Healy, & Buck-Gengler, 2005).

1.6 Problemstillingar og hypotesar

Hovudformålet med studiet er å sjå om der – hos dei friske kontrollpersonane – kan finnast aktiviseringar i cerebellum knytt til verbale arbeidsminneprosessar ved bruk av *n*-back-paradigmet, og om resultata støtter tidlegare funn frå denne forskingsgreina gjort med Sternbergparadigmet. Det er her forventa å finne aktiviseringar bilateralt i superior cerebellum. Der vil sannsynlegvis ikkje vere signal knytte til inferiore, eller lågare delar av cerebellum grunna TOP-studien si prioritering av cerebrale strukturar i fMRI-avbildinga.

N-back paradigmet er lite brukt i forskinga på cerebellum sitt bidrag til arbeidsminnet, men i forskning på aktiviseringar i cerebrum ved arbeidsminneoppgåver er det derimot eit mykje anvendt paradigme. Det er i dette studiet difor viktig å sjå om vårt *n*-back paradigme aktiverer dei same strukturane cerebralt som er funne i tidlegare studiar, og slik vere eit adekvat mål på verbalt arbeidsminne. Dersom paradigmet viser seg å vere valid kan ein også rekne med at eventuelle aktiviseringar i cerebellum reflekterer arbeidsminnerelaterte prosessar. Som hovudeffekt for arbeidsminneprosessane forventast det difor å finne bilateral nevronal aktivisering i inferiore parietallapp, dorsale prefrontale cortex, og premotoriske cortex.

Alle forsøkspersonane gjekk gjennom eit omfattande nevrokognitivt testbatteri. Vi ønska å sjå om prestasjonar på arbeidsminnerelaterte oppgåver i dette testbatteriet samvarierer med dei arbeidsminnerelaterte aktiviseringane vi forventa å finne i cerebellum. Det er difor vald ut nokre av oppgåvene som vart gjeve i testbatteriet, og det er tatt ut data frå oppgåver som både

er rekna som arbeidsminnerelaterte, og oppgåver som *ikkje* er typisk arbeidsminnerelaterte. Arbeidsminneoppgåvene bestod av talspenn framlengs og baklengs, bokstav- og talsekvensiering frå WAIS-III (Wechsler, 1997), samt ei *n*-backoppgåve (Hugdahl et al., 2004). Dei ikkje-relaterte oppgåvene er utførings-, og verbal IQ frå WASI (Psychological Cooperation, 1999). Vi ønska også å sjå om der eventuelt var forskjell i samvariasjon mellom dei to cerebellare heimisfærene. Det er forventa å finne signifikante korrelasjonar mellom cerebellar aktivering og dei oppgåvene som er tenkt å tappe arbeidsminnet, medan det *ikkje* er forventa å finne signifikant samsvar mellom intelligensmåla og cerebellar aktivering.

2 Metode

2.1 Forsøkspersonar

2.1.1 Inklusjons – og eksklusjonskriteriar.

Forsøkspersonane vart rekrutterte ved randomisert uttrekk frå folkeregisteret av personar som er fødd i Noreg, har norsk statsborgarskap, og er busett i Oslo og Akershus. I tillegg måtte dei ha norsk som morsmål, eventuelt ha svært gode norske språkferdigheitar. Dei som vart trekt ut fekk tilsendt eit brev med førespurnad om deltaking, og om lag 20% av desse svarte og sa seg villig til dette. Alle subjekta gjekk gjennom omfattande nervrokognitiv testing, samt intervju og somatisk kontroll (registrering av vekt, høgd, blodtrykk, blodprøver, urinprøver) for å kontrollere at dei var friske både fysisk og psykisk. Det vart også tatt urinprøver før fMRI-testing for å kontrollere for påverknad av alkohol eller narkotikum. Forsøkspersonane fekk fleir ulike oppgåver under MR-scanning, det er i dette studiet brukt berre dei som er aktuelle for arbeidsminneprosessen. Det var også viktig at svarprosenten også på fMRI-oppgåvene var gode nok, og det vart sett krav om 94% korrekt svarprosent under 2-backoppgåva for å inkludere subjektet.

2.1.2 Utvalet

Utvalet består av 15 friske kvinner mellom 18 og 55 år og utdanningsnivå mellom 9 og 15 år (tabell 1). Når det gjeld utdanning ligg gjennomsnittet på like over 12 år noko som burde vere ein refleksjon av populasjonen. Dette spesielt når ein tar omsyn til gjennomsnittsalder som er på 38 år då ein kan tenke seg at gjennomført obligatoriske 9 år var vanlegare for dei eldre i utvalet enn for dei yngre. Når det gjeld intelligensnivået ligg det om lag $\frac{3}{4}$ standardavvik over gjennomsnittet (sjå også tabell 2 for verbal – og utføringsIQ). Dette reflekterer truleg enten at

testen ikkje er normert til norsk standard, eller at utvalet består av personar som er ressurssterke og at dette reflekterast i ein høgre IQ-skåre.

	N	Gjennomsnitt	Standardavvik
Alder	15	38.4	12.0
Utdanning	15	12.7	1.9
WASI IQ total	15	112.1	12.0

Tabell 1. Demografiske variablar. Utdanning er totalt antal år i skule. WASI IQ total er total skåre på utførings- og verbale testar.

Resultat frå dei nevrokognitive testane som behandlar arbeidsminnet samt mål på intelligens er vist i tabell 2. Det var den same personen som skåra lågast i alle deltestane og som også gjorde det relativt dårleg i dei andre testane. Sidan subjektet hadde høg nok svarprosent under fMRI-oppgåva valde vi å inkludere vedkommande i studia trass i resultat godt under gjennomsnittet i dei nevrokognitive testane.

	N	Gjennomsnitt	Standardavvik
Talspenn framlengs (WAIS-III)	15	6.4	1.0
Talspenn baklengs (WAIS-III)	15	4.5	0.7
Bokstav-talsekvensiering rå (WAIS-III)	14	10.9	2.6
VIQ (WASI)	15	107.6	11.5
UIQ (WASI)	15	114.6	12.0
0-back reaksjonstid	13	537.4	108.3
2-back treff	13	16.3	4.2
2-back falske positive	13	2.7	2.7

Tabell 2. Resultat frå nevrokognitive testar. VIQ = verbal IQ, UIQ = utføringsIQ, 0-back = 0-back arbeidsminnetest, 2-back treff = antal riktige svar på 2-back arbeidsminnetest. N-backoppgåvene er Hugdahl med kollegaer (2004) sine.

Før fMRI-opptaket vart forsøkspersonane introdusert for oppgåvene dei skulle gjere i scanneren på ein pc.

2.2 FMRI-opptak

FMRI vart utført på Ullevål Universitetssjukehus på Radiologisk avdeling. Det vart brukt ein 1.5T Siemens Sonata Magnetom scanner (Erlanger, Tyskland) utstyrt med ein åtte kanalars hovudspole. Først vart det gjort scanning av T1-vekta MPRAGE anatomiske bilete (256 kontinuerleg sagitale 1mm tjukke snitt) (FA/TR/TE/FOV/matrise = 7grader/2730 ms/3,9 ms/256 mm/256x256). Deretter vart det under kvar av dei to oppgåvene gjort T2*-sensitive ekko-planar (EPI) volumopptak av heile hjernen, det vil seie 164 BOLD-sensitive volum.

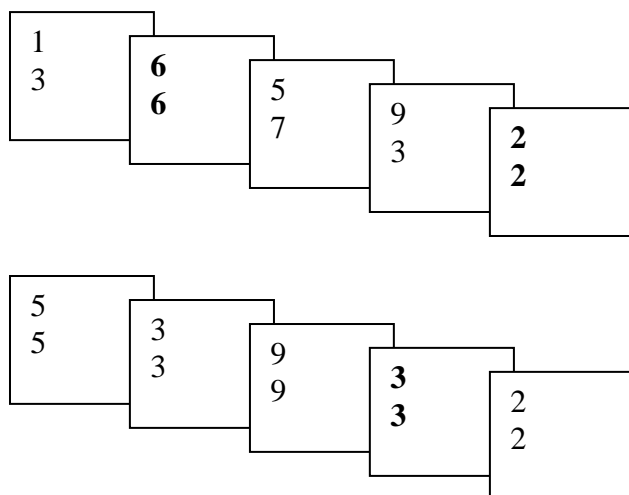
Kvart volum tok 2040 ms og bestod av 24 aksiale snitt (FA/TR/TE/FOV/matrise = 90grader/2040 ms/50 ms/192x192 mm/64x64). Pixelstørrelsen i aksialplanet var 3 x 3 mm, kvart snitt hadde ein tjuknad på 4 mm, og det vart 1 mm hopp til neste. Størrelsen på ein voksel var difor 3x3x4 mm. Dei sju første voluma pluss det siste volumet vart tatt bort før dataanalyse for å tillate T1-ekvilibriumeffektar. Data frå dei resterande 156 volum i kvar sesjon vart brukt i analysane.

2.3 Paradigme og design

Stimuli vart presentert for forsøkspersonen med E-prime software (Psychology Software Tools, Inc; Pittsburg, PA) i spesialkonstruerte briller (VisualSystem; NordicNeuroLab, Bergen, Norge). Brillene var tilknytt ein PC utanfor MR-kammeret som inneheldt E-prime software. Forsøkspersonane responderte ved å trykke på ein responsknapp (ResponseGrip; NordicNeuroLab, Bergen, Norge) som registrerte antal korrekte svar, samt responstida til forsøkspersonen. I tillegg fekk subjektet hørselsvern for å dempe lyd frå MR-maskina.

Forsøket bestod av to typar oppgåver, 2-back og 0-back, presentert i eitt blokkdesign der kvar oppgåve hadde 4 ON- og 4 OFF-blokker. Kvar ON-blokk varte i 52 sekund og kvar OFF-blokk (kvile) varte i 26 sekund. Som stimuli vart tala 1-9 brukt, presentert i talpar. Kvar ON blokk viste totalt 18 talpar. Der var totalt 12 targets under heile sesjonen, med 3 pseudorandomiserte target per blokk. Under OFF-blokkene var skjermen svart med eit kryss i sentrum. Kvar stimulus var presentert i 300 ms med 2500 ms inter-trial intervall mellom. Under inter-trial-intervallet var skjermen blank.

I den første oppgåva, 0-back (kontrolloppgåva), vart forsøkspersonen bedt om å trykke på knappen når talparet som vart vist inneheldt to like tal. I den andre oppgåva (2-back), som er arbeidsminne-betinginga, fekk forsøkspersonen sjå eitt og eitt talpar, og skulle trykke på responsknappen når talparet var likt det som var vist to bilete tilbake. Ved OFF-blokkene, vart personen instruert til å slappe av og fokusere på krysset. Stimulus-setup er vist i figur 7. Den totale lengda personen låg i scanneren for opptak av anatomiske bilete og for utføring av desse oppgåvene, var ca 15 minutt.



Figur 7. Stimuluspresentasjon for n-backparadigmet. 0-backoppgåva er vist øverst. Korrekt respons er ved bilete to og fem. Stimuluspresentasjon for 2-back-oppgåva er vist nederst der korrekt respons er ved bilete nummer fire.

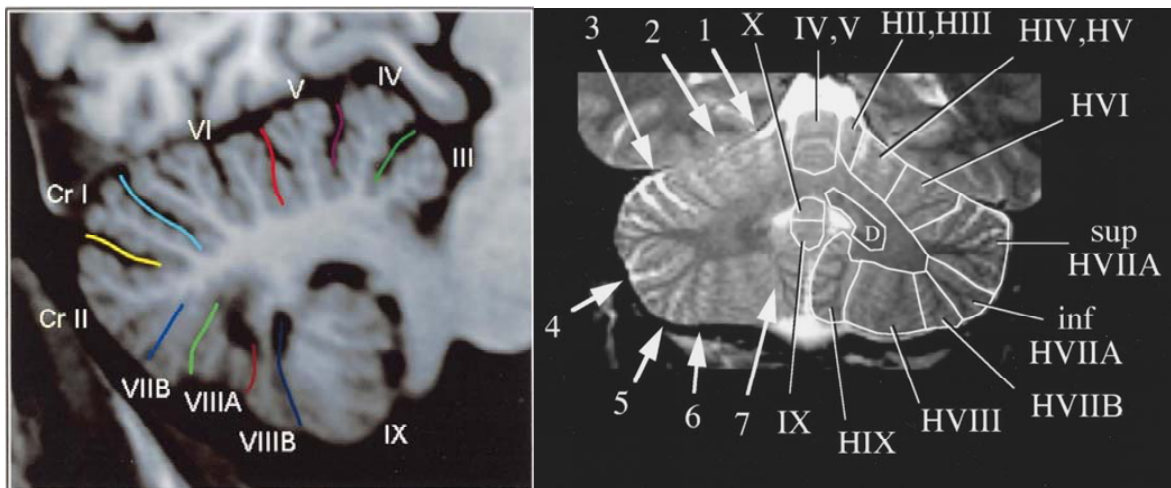
2.4 Bildeprosessering.

Statistiske analyser av aktiveringsdata vart gjort i programpakka Statistical Parametric Mapping (SPM2) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm2>). Analysen kan sjåast på som ein multippel lineær regresjon, der dei eksperimentelle betingingane er regressorar i ein boxcar-funksjon (Friston et al., 1995). EPI-bileta til kvar enkelt forsøksperson vart voksel for voksel justert til det første biletet i kvar tidssekvens for å korrigere for hovudbevegingar. Deretter vart dei anatomiske bileta koregistrert til det gjennomsnittlege funksjonelle biletet for å forsikre at dei var korrigert. Desse korrigerte bileta vart så spatialt normalisert (Friston et al., 1995) ved at dei vart tilpassa til eit standardisert EPI-templat (Evans et al., 1993), resampla på 2x2x2 mm og så glatta med ein 8 mm full-vidde halv-maksimum (FWHM) isotropisk Gaussisk kjerne. Til sist vart bileta high-pass filtrert med cut-off verdi på 128 s for å fjerne artifakter som blant anna skuldast signaldrift i scanner.

2.5 Statistiske analyser

For å finne statistisk signifikante endringar i signalintensitet vart det utført one-sample t-test på vokselbasis, og signifikant aktivering av vokslar vart akseptert ved $p < 0,05$ og med minimum 50 vokslar per kluster, korrigert for multiple samanlikningar (Family Wise Error). Det vart gjort ein statistisk analyse; kontrastering av bileta tatt ved betinging 2 (2-back) med

bileta frå betinging 1 (0-back). For å avgjere kva anatomiske områder som var involvert vart Talairach og Tournoux (1988) sitt stereotaktiske atlas brukt, samt toolbox SPM anatomy (http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox). Navn på strukturar i cerebellum er basert på Larsell sine nomenklaturer (Larsell & Jansen, 1972) (figur 8).



Figur 8. Til venstre eit sagittalt MRI-bilete av cerebellum 10 mm til høgre for midtlinja. Biletet viser dei ulike lobulene. Cr I = Crus I, Cr II = Crus II. (Schmahmann et al., 1999). Biletet til høgre viser eit coronalt snitt med fissurer som blir brukt til å identifisere grenser mellom dei ulike lobulene (til venstre) og avgrensing og navn (til høgre) Sup = superior, inf = inferior. Bokstaven D (i sjølve bilete) markerer djupe nuclei. Navna er basert på Larsell sine nomenklaturer (Larsell og Jansen, 1972)). (Desmond et al., 1997)

På individnivå vart det gjort kontrastering av bileta ved betinging 2 (2-back) med bileta frå betinging 1 (0-back) for å undersøke aktivering og størrelse på aktivering på individnivå.

Det vart også gjort ei beskriving av betaverdiane i cerebellum, då det var ønskeleg å sjå om desse er positive eller negative. Betaverdiar kan noko forenkla seiast å vere ein regresjonskoeffisient som angir verdien til kvar voksel og fortel noko om den relative høgda, eller amplityda til dei ulike prediktor-funksjonane. Høge verdiar gjenspeglar sterke signal under den gitte betinginga, lågare verdiar gjenspeglar svakare signal. For å avgjere korvidt verdiane er signifikant forskjellige frå 0 vart det gjort ein one-sample t-test ved begge betingingane (0-back og 2-back) i kvar av dei to cerebellare heimisfærene.

For å finne eventuell samvariasjon mellom dei nevrokognitive testane og betaverdiar i kvar heimisfære vart det gjort ein 2-hala bivariat korrelasjon med Pearson korrelasjonskoeffisient. Differansen mellom betaverdiane i dei to betingingane (2-back minus 0-back) i kvar cerebellare heimisfære vart brukt som grunnlag for korrelasjonen. Dette for å fokusere på

aktiveringa som er tenkt å reflektere arbeidsminneprosessar, og for å kunne registrere ein eventuelt skilnad i samvariasjonen med nevrokognitive testar og dei to heimisfærene.

3 Resultat

Den korrekte svarprosenten på åtferdsresponsane på 2-back låg på over 94%, og 0-back på 100%. Resultata frå gruppeanalysen av datamaterialet der 2-back > 0-back er oppsummert i tabell 3 der ein kan sjå lokalisering av alle signifikante aktiveringar der $p(\text{FWE-corrected}) < 0.05$ ved namn, Brodmann sitt område og Talairach sine koordinatar³ (Talairach & Tournoux, 1988), samt med vokalstørrelse og z-verdi. Der var ingen signal i cerebellum for koordinat mindre enn $z = -40$, metoden gjorde det altså ikkje mogleg å måle aktiveringar i nedre, eller inferiore delar av cerebellum.

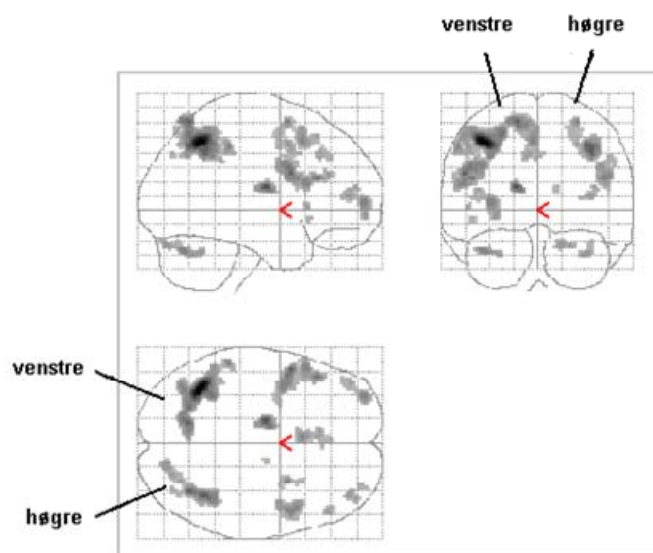
Heimisfære	Hjernestruktur	X	Y	Z	BA	Nvox	P(FWE)	z-skåre
Venstre	Inferiore parietale lobule	-40	-54	48	40	873	0.001	6.61
	Thalamus	-16	-10	16		82	0.001	6.00
	Inferiore frontale gyrus	-52	8	26		400	0.001	5.81
	Cerebellum, Crus I	-38	-68	-30		52	0.002	5.61
	SMA	-4	16	50	8	109	0.002	5.60
	Midtre frontale gyrus	-32	60	6		137	0.002	5.59
	Presentrale gyrus	-50	6	46	6	56	0.011	5.28
	Mediale frontale gyrus	-8	28	38	8	50	0.012	5.27
Høgre	Inferiore parietale lobule	38	-54	42	40	349	0.001	5.95
	Inferiore frontale gyrus	48	8	22		180	0.003	5.55
	Midtre frontale gyrus	28	6	62		51	0.004	5.49
	Cerebellum, VI	36	-56	-30		58	0.009	5.34

Tabell 3. Resultat. Tabellen viser aktiveringar funne ved 2-back > 0-back fordelt på venstre og høgre heimisfære rangert etter z-skåre. SMA = Supplemerande motorisk område, X, Y og Z er Talairach sine koordinatar, BA = Brodmanns area, Nvox = antal vokslar i klusteret, P(FWE) = p-verdi korrigert med family wise error.

Det var totalt 12 kluster som passerte både terskelverdien, og klusterstørrelse større enn 50 vokslar. Nokre av klustera strekte seg over fleir strukturar, men hadde den kraftigaste aktiveringa i ein struktur. Tabellen viser strukturen med den sterkaste aktiveringa i kvart kluster. Resultata viser at der var aktivering bilateralt i cerebellum (CrusI/VI). Dei største

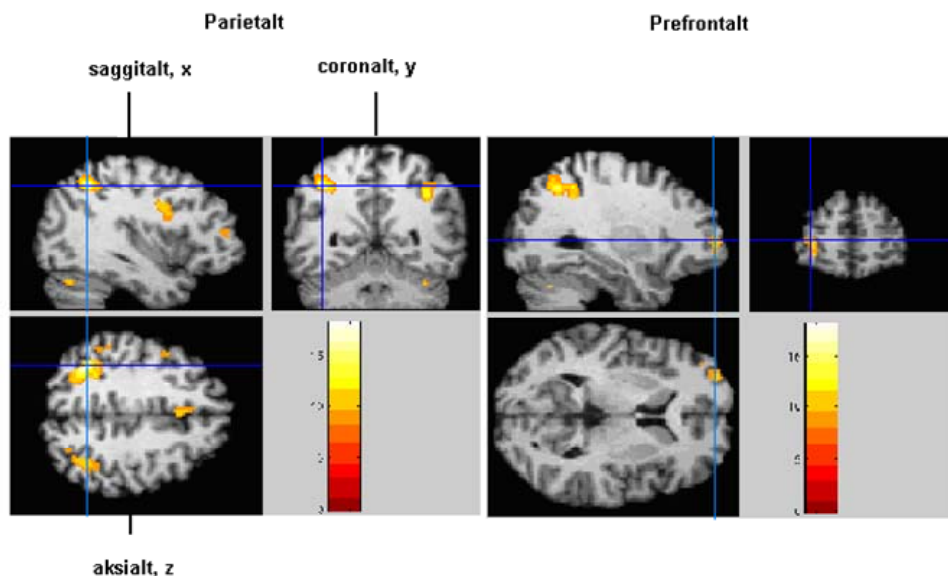
³ Talairach og Tournoux (1988) deler inn hjernen i eit koordinatsystem med nullpunkt i anterior commissure. Inndelinga går sagittalt frå venstre til høgre (x), koronalt frå posterior til anterior (y) og aksialt frå inferior til superior (z). Slik vil ein få negative verdiar i venstre heimisfære (-x), posteriort (-y) og inferiort (-z), og positive verdiar i høgre heimisfære, anteriort og superiort.

klustera er funne på venstre side i inferiore parietale lobule og inferiore frontale gyrus, og der er også eit stort kluster i høgre inferiore parietale lobule. Figur 9, 10 og 11 gjev visuelle bilete av aktiveringane.

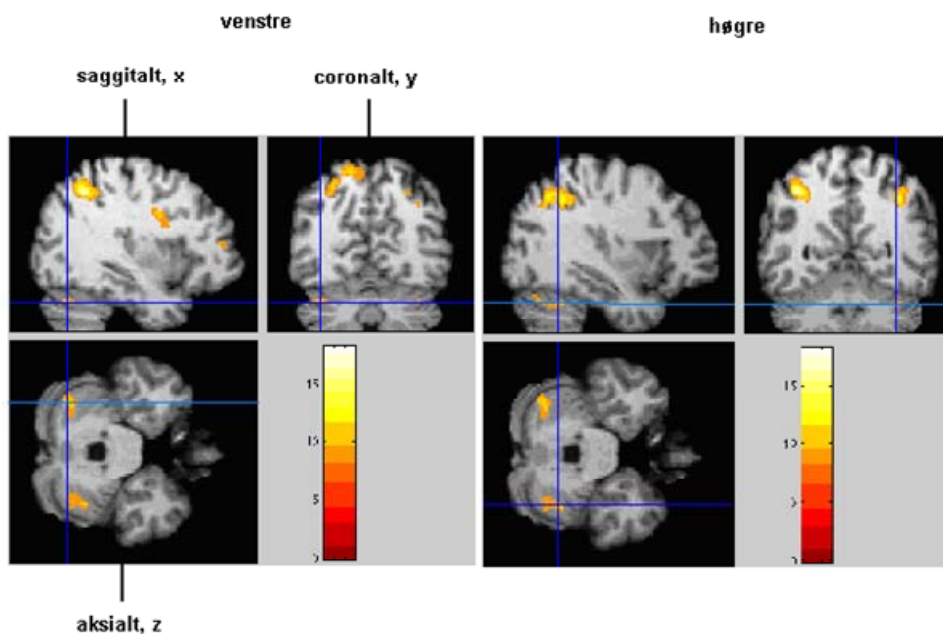


Figur 9. Glashjerne, alle aktiveringar der 2-back > 0-back. Oppe frå venstre mot høgre visast eit saggittalt snitt, eit coronalt snitt og eit aksialt snitt. Height threshold $T = 8,27$. Extent threshold $k = 5$ vokslar.

Figur 9 av glashjernen gjev eit visuelt bilete av *alle* aktiveringane som vart funne. I tillegg er det i figur 10 vist aktivering i ulike snitt med utgangspunkt i henholdsvis prefrontale cortex og parietale cortex, og i figur 11 vist aktiveringar med utgangspunkt i superiore delar av cerebellum, henholdsvis venstre og høgre heimisfære. Søyla i høgre hjørnet av biletet viser styrken på aktiveringa, der lysare farge betyr høgre t-verdi. Dette er for å vise både i kva snitt aktiveringane ligg, samt korleis dei ligg i forhold til kvarandre. I begge bileta med utgangspunkt i cerebrum ser ein aktivering i prefrontale, parietale og den venstre cerebellare heimisfære. Med utgangspunkt i dei to cerebellare heimisfærene ser ein aktivering bilateralt i cerebellum og i parietale cortex, og med utgangspunkt i venstre cerebellare heimisfære er også aktiveringa i prefrontale cortex tydeleg. Der er ikkje signal i strukturar med verdier $z < -40$. Resultata stemmer godt overeins med det som er rapportert funne tidlegare.



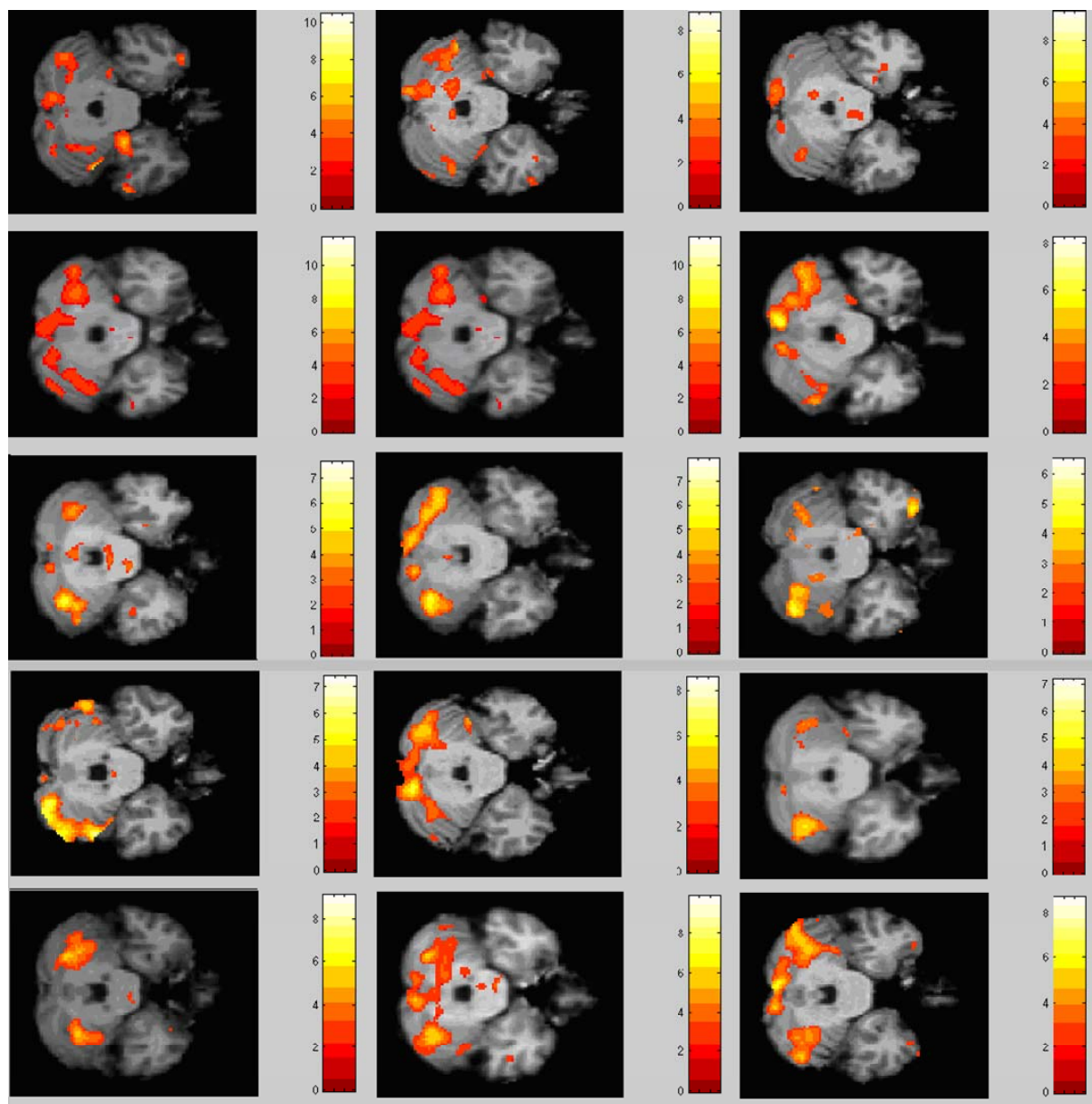
Figur 10. Aktiveringar med utgangspunkt i parietal og prefrontal cortex når 2-back > 0-back. I parietale cortex visast eit saggittalt snitt der $x = -40$, coronalt snitt der $y = -54$, og aksialt snitt der $z = 48$. Søyla nede til høgre refererar til grad av aktivering, det vil seie størrelsen på t-verdien. Med utgangspunkt i prefrontal cortex visast saggittalt snitt der $x = -32$, coronalt snitt der $y = 60$, og aksialt snitt der $z = 6$.



Figur 11. Aktiveringar med utgangspunkt i venstre og høgre cerebellare heimisfære der 2-back > 0-back. Med utgangspunkt i venstre heimisfære visast saggittalt der $x = -38$, coronalt snitt der $y = -68$, aksialt snitt der $z = -30$. Søyla nede til høgre refererar til grad av aktivering, det vil seie størrelsen på t-verdien. Med utgangspunkt i høgre cerebellare heimisfære likeins saggittalt snitt $x = 36$, coronalt snitt $y = -58$, og aksialt snitt $z = -30$.

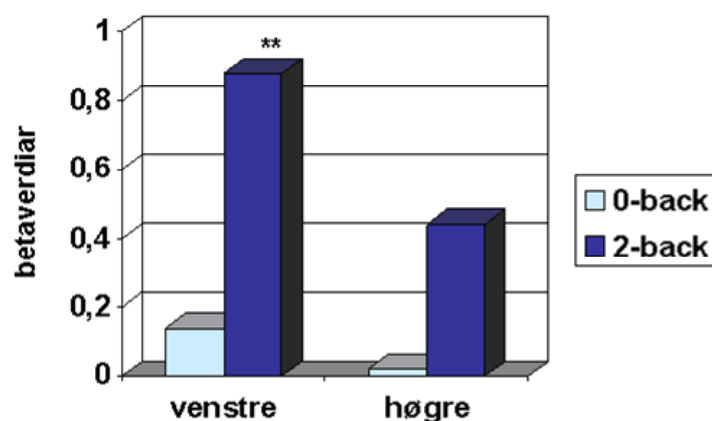
Analysane på individnivå der 2-back > 0-back er vist i aksialplan i figur 12. Her ser ein individuelle forskjellar i både i aktiverte kluster, samt styrke av aktivering. Alle subjekta har aktiveringar i både venstre og høgre cerebellare heimisfære samt diverse kluster i vermis.

Styrken på aktiveringa kan sjåast på søyla til høgre for kvart bilete. Når ein korregerar for desse individuelle aktiveringar slik det er gjort i gruppeanalysen over, vil det vere aktiveringar på gruppenivå som står igjen.



Figur 12. Figuren viser oversikt over aktiveringa til kvart enkelt individ ved 2-back>0-back i aksialplan der $z = -30$. Grad av aktivering i form av t-verdi kan sjåast på søylen til høgre for kvart bilete.

Betaverdiane for aktiveringa i cerebellum er oppsummert i figur 13. Av figuren kan ein sjå at verdiane for 0-backoppgåva er vesentleg mindre enn for 2-backoppgåva, både i venstre og høgre cerebellare heimisfære, og det er berre 2-backbetinginga i venstre heimisfære som er signifikant forskjellig frå 0.



Figur 13. Styrken på betaverdiene ved 0-back-oppgåve og 2-back-oppgåve i henholdsvis venstre og høgre cerebellare heimisfære. ** signifikant $p < .01$.

Når det gjeld korrelasjonen mellom betaverdier og nevrokognitive testar (tabell 4), viser den at der er få signifikante korrelasjonar, og ingen tydelege forskjellar i samvariasjon mellom cerebellar aktivering og oppgåver tenkt å tappe arbeidsminnet versus dei som ikkje er tenkt å gjere det.

	venstre	høgre
Talspenn framlengs	.767*	-.237
Talspenn baklengs	.492	-.127
Bokstav-tal-sekvensiering	.252	.391
2-back treff	.020	-.157
WASI VIQ	.450	-.088
WASI UIQ	.185	-.018

Tabell 4. Korrelasjon mellom betaverdier og resultat på nevrokognitive testar. "Venstre" og "høgre" står for differansen mellom betaverdiene i 2-back og 0-back i kvar av dei cerebellare heimisfærene. Kollonna til venstre er nevrokognitive testar der dei som er ein form for arbeidsminnetestar ligg over den tjukke streken, og dei som ikkje er spesielle arbeidsminnetestar ligg under. Pearsons korrelasjonar. * = Korrelasjon er signifikant på eit 0.05 nivå (2-hala).

Derimot er der tendens ($< .300$) til større samvariasjon mellom *venstre* heimisfære og nevrokognitive testar enn *høgre* heimisfære og nevrokognitive testar. Det var ein signifikant korrelasjon ($p < 0,05$) mellom venstre heimisfære og talspenn framlengs. Elles var der tendensar til korrelasjonar mellom venstre cerebellare heimisfære og talspenn baklengs og verbal IQ, medan høgre heimisfære berre hadde ein tendens til samvariasjon med bokstav-talsekvensiering. Det registrerast også at der er fleire negative teikn i korrelasjonen mellom høgre cerebellare heimisfære og testane utan at desse ein gong er tendensar. Dersom ein tar det faktum at det berre var betaverdier for 2-back i venstre heimisfære som var signifikante inn i betraktning, kan ein argumentere for at det kan vere ein hovudeffekt av større og meir

signifikant aktivering i venstre cerebellare heimisfære samanlikna med høgre. Ingen av korrelasjonane overlever ein Bonferroni-korreksjon⁴.

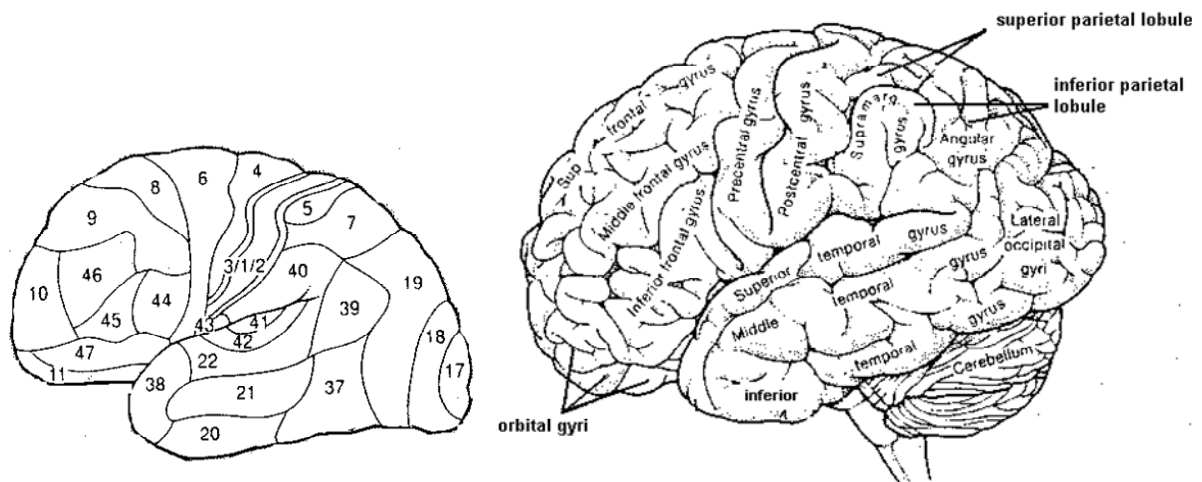
4 Diskusjon

Det var i denne oppgåva to overordna problemstillingar; korvidt cerebellum er aktivert under arbeidsminnet målt ved *n*-backparadigmet, og om paradigmet som er brukt er valid. I tillegg ønska vi å sjå på samvariasjonar mellom nevrokognitive testar og cerebellar aktivitet. I denne diskusjonsdelen vil først dei generelle funna bli oppsummert, så vil problemstillinga angående korrelasjonar mellom nevrokognitive data og betaverdiar bli behandla, før dei to hovudproblemstillingane, om paradigmet er valid, og aktiveringar i cerebellum, vil bli diskutert.

4.1 Oppsummering av funn

Som forventa var der aktivering bilateralt i superior cerebellum (CrusI/VI). Der var og store kluster aktivert i cerebrum (sjå figur 14 for oversikt over plassering av Brodmann sine områder og dei ulike gyriane); ei bilateral aktivering frontalt med maksimalverdi i inferiore frontale gyrus, men som i venstre heimisfære også strakk seg nedover til midtre frontale gyrus og Broca sitt område, og i høgre heimisfære til midtre frontale gyrus (BA 9). Parietale områder var aktivert bilateralt, nærare bestemt med maksimalverdi i den inferiore parietale lobule (BA40), og som i høgre heimisfære også omfatta den superiore parietale lobule (BA 7). Det aktive klusteret var størst i venstre heimisfære i begge tilfella. Der var og bilaterale aktiveringar i delar av midtre – og superiore frontale gyrus der det i begge heimisfærer var maksimalverdi i midtre frontale gyrus. I venstre heimisfære var der i dette klusteret aktivering i BA 10 og 46, medan det ikkje var så spesifikk aktivering i høgre heimisfære. I tillegg var der unilaterale aktiveringar i venstre heimisfære i presentrale gyrus (BA 6), det vil seie premotoriske cortex, og supplementerende motoriske cortex i mediale frontale gyrus (BA 8), samt mindre klusteraktiveringar i thalamus.

⁴ Bonferroni-korreksjon er ei statistisk justering for multiple samanlikningar. Her er den på 0.003 (alpha-verdi delt på antal korrelasjonar, i dette tilfellet $0.05/18=0.003$).



Figur 14. Til venstre ei oversikt over Brodmann sine områder, til høgre ei oversikt over dei ulike gyri (<http://www.benbest.com/science/anatmind/anatmd6.html>)

4.2 Korrelasjon mellom nevrokognitive data og betaverdiar

Det vart gjort ein korrelasjon mellom betaverdiar i dei to cerebellare heimisfærene og nevrokognitive testar, der testane var delt i to; dei som er typiske arbeidsminneoppgåver, og dei som ikkje primært er det. Det var få signifikante resultat, og ingen støtte til hypotesen om ein samanheng mellom betaverdiar og nevrokognitive testar som tappar arbeidsminnet versus dei som i mindre grad gjer dette. Den tydelegaste tendensen ein kan sjå er kanskje ein heimisfæreforskjell der venstre cerebellare heimisfære både samvarierte sterkare med nevrokognitive testar enn høgre cerebellare heimisfære, samt har dei sterkaste aktiveringane både under 0-back og 2-back i forhold til høgre heimisfære. Mangelen på signifikante resultat kan skuldast at gruppa er for homogen og at det dermed ikkje er spreiding nok til at ein skal kunne finne dette. Når ein ser på korleis forsøkspersonane har gjort det under fMRI-oppgåvene, utfører dei oppgåvene nøyaktig (94% korrekte svar), dei som har gjort det dårlegare enn dette er tatt ut av studien og det kan difor vere nærliggande å trekke denne konklusjonen. Resultatet kan imidlertid også bety at dei nevrokognitive oppgåvene ikkje tappar same funksjonar som *n*-back gjer og at dei slik utfyller kvarandre. 2-backoppgåva gjort i det nevrokognitive testbatteriet er imidlertid heilt lik den som er gjort under fMRI-avbildinga, og desse burde slik aktivere dei same funksjonane. I staden var det samanhengen mellom nettopp 2-back og betaverdiar som var av dei svakaste, og i venstre cerebellare heimisfære det aller svakaste resultatet. Ei tredje alternativ forklaring til mangelen på samvariasjon mellom nevrokognitive resultat og betaverdiar kan vere at ein eventuell

Samvariasjon ville vore for kompleks til å finne med det materialet som er presentert her og at ein slik ville trenge meir spesifikke mål på åtferd for å fange opp denne eventuelle korrelasjonen (Walhovd & Fjell, 2005). Det ser altså ikkje ut til å verken vere nok spreiding mellom forsøkspersonane eller nok spesifikke mål til at det er mogleg å finne signifikante korrelasjonar.

4.3 Er paradigmet valid? Hovudeffektar av arbeidsminnet.

For å sikre at paradigmet aktiverar strukturar som er involvert i arbeidsminnet, er det viktig at aktiveringane frå oppgåva samsvarar med det som er funne i andre studiar der ein har målt arbeidsminneprosessar. Sidan andre har hatt fokus på aktiveringar i cerebrum, må det her takast utgangspunkt i desse cerebrale aktiveringane for å kunne validere paradigmet.

Aktiveringane som her er funne i dei ulike frontale gyrus, i inferiore parietallobule, samt i premotoriske områder, er i litteraturen alle gjengangarar under den verbale arbeidsminneprosessen (Baddeley, 2003). Dersom ein ser litt nærare på desse ulike strukturane, så er det midtre og superiore frontale gyrus (del av dorsolaterale prefrontale cortex) som er viktig i eksekutive funksjonar ved at dei ser ut til å ta seg av reorganisering og samanfating av materiale. Superiore frontale gyrus (BA 10) er aktivert når det er krav til meir enn ein kognitiv prosess, og både midtre og superiore delar er også forslått at kan ha noko med strategisk kontroll av arbeidsminneprosesseringa å gjere (Owen et al., 2005). Mediale frontale gyrus er ein struktur som ofte er involvert i arbeidsminnet uavhengig av type stimulus og oppgåver (Cabeza & Nyberg, 2000), og er difor sannsynlegvis involvert i generelle arbeidsminneoperasjonar (Lycke, 2005). Venstre inferiore frontale gyrus og inferiore parietale lobule er dei to strukturane ein tenker seg er aktive i den fonologiske løkka. Inferiore frontale gyrus inneheld blant anna Broca sitt område som er involvert i artikulatorkisk produksjon av verbalt materiale, og er i denne samanheng viktig for å kunne gjenta materialet slik at minnespora blir helde aktive i det fonologiske lageret. Denne strukturen er også funne involvert ved bevisste handlingar (Owen et al., 2005). Alle funksjonane knytt til strukturane som er aktivert under *n*-backparadigmet er viktige under arbeidsminnet. Aktiveringane som er funne i superiore delar av cerebellum (Crus1/VI) er knytt til aktiveringane i prefrontal cortex (Desmond et al., 1998; Desmond et al., 1997). Inferiore parietale områder er knytt til lagring av fonologisk materiale, og i litteraturen er aktivering i inferiore cerebellum knytt til desse parietale områda og er slik tenkt å delta i prosessane som gjeld det fonologiske lageret

(Desmond et al., 1998; Desmond et al., 1997). Det var i denne studien imidlertid ikkje funne signal i inferiore cerebellum og diskusjonen rundt kva prosessar cerebellum antakast å delta i, som vil bli diskutert i neste avsnitt, vil difor ha fokus på superior cerebellum sidan det er der det er funne signal og aktiveringar. Aktivering i høgre heimisfære – der klusteret strekte seg frå inferiore parietale lobule og opp til superiore parietale lobule – kan sjå ut til å ha med spatial gjentakning å gjere, og kanskje også lagring av spatial informasjon ved bruk av arbeidsminnet (Gottwald et al., 2004; Smith & Jonides, 1998 in Owen et al., 2005).

Det var og aktiveringar i midtre frontal gyrus som tilsvarer premotoriske områder (BA6), samt i supplementerende motorisk område (BA8). Desse områda er involverte i planlegging og forbereding til motorisk aktivitet

(<http://www.brainconnection.com/topics/?main=anat/motor-anat>). Det er i tillegg funne at området kan vere involvert i oppretthalding av visuospatial merksemd (Owen et al., 2005). Det er imidlertid usikkert kvifor denne aktiveringa er forskjellig i dei to betingingane. Owen med kollegaer (2005) meiner at det skjer fordi ein må samanlikne visuelt presentert materiale med materiale presentert (i dette tilfellet) to oppgåver tilbake. Dette vil krevje stor visuospatial aktivering, noko som i tilfelle vil bety at visuospatiale trekk ved materialet blir brukt i tillegg til dei verbale. I tillegg er det funne at premotorisk cortex er knytt til Broca sitt område under den artikulære gjentakingsfasen (Gruber, 2001), og at det slik vil vere naturleg at strukturen er i alle fall i større grad aktivert under arbeidsminnet. Til slutt vart det funne små aktiveringar i thalamus, ein struktur som alle fibrar som har forbinding til cerebral cortex danner synapsar i. Også her er det problematisk å forklare kvifor der er betingingsforskjellar, men ein kan bruke same argumentasjon som over og anta at når trykket til systemet aukar, slik det gjer ved 2-back i forhold til 0-back, kan det vere at aktiveringa aukar. Slik kan aktiveringa rett og slett vere resultat av større trykk på arbeidsminnet, og ikkje at det er ulike typar prosessar som førekjem i dei to oppgåvene.

Det er altså funne strukturar som kan knytast til lagring og oppretthalding (artikulatorisk gjentakning) av verbal informasjon, samt til eksekutive- og visuospatiale prosessar, alle essensielle for arbeidsminnet. Aktiveringane som er funne i dette studiet samsvarer med det som er funne i tidlegare studie, både når det gjeld aktivering i cerebrum og i cerebellum (Baddeley, 2003; Owen et al., 2005). Sjølv om det kan sjå ut til at der er noko aktivering som kan reflektere visuospatiale prosessar, kan det antakast at paradigmet fungerer og at resultata viser aktivering som faktisk førekjem under verbalt arbeidsminne.

4.4 Cerebellum sitt bidrag til arbeidsminneprosessar

Det er altså godt dokumentert at aktiveringane funne i dette studiet er knytt til prosessar i arbeidsminnet. Kan det likevel vere moglegheiter for at aktiveringa i cerebellum er resultat av motoriske prosessar?

4.4.1 *Motorisk eller kognitivt?*

Det er i denne studien laga to betingingar; 2-backoppgåva som er tenkt å innehalde alle prosessar ved arbeidsminnet, og kontrolloppgåva som er tenkt å skulle innehalde alle dei prosessane som *ikkje* er del av dei kognitive prosessane til arbeidsminnet. Den aktiveringa som er igjen når ein trekk kontrollbetinginga frå 2-backbetinginga skal slik reflektere strukturar som er aktive under dei kognitive prosessane i arbeidsminnet. Cerebellum er her aktivert samtidig som ei rekke andre strukturar der dei fleste – som diskutert over – gjennom forskning er knytt til kognitive arbeidsminneprosessar. Sidan ein meiner å ha fjerna alle andre prosessar enn dei som er arbeidsminnerelaterte, kan ein fort trekke slutninga om at aktiveringa i cerebellum difor er av kognitiv art. Det kan imidlertid vere at det er faktorar ved paradigma og aktiveringane ein ikkje har tatt høgd for, og at prosessane difor likevel kan vere motoriske. Fordi cerebellum ikkje er aktivert aleine er det vanskeleg å definere kva prosess cerebellum er deltakande i utan å sjå på aktiveringane i cerebrum, og det er her funne aktiveringar i premotoriske strukturar som er med på å forberede motorisk aktivitet.

Trass i at ein burde ha fjerna alle dei motoriske prosessane når ein trekk 2-back frå 0-back, er det altså aktivering i premotoriske og supplementerende motoriske strukturar. Det kan i dette tilfellet vere at aktiveringa i cerebellum er knytta til desse prosessane, og ikkje til prosessar i prefrontale og parietale områder, og det kan vere ulike årsaker til aktiveringa i premotoriske områder: Kanskje har det ikkje lykkast å fjerne alle dei ulike motoriske prosessane trass i eit nøye utforma paradigma og at det slik er motoriske prosessar som ikkje er fanga opp i 0-back-betinginga som lagar aktiveringa. Det kan også vere at dei motoriske prosessane som krevjast for vanskelegare oppgåver, som 2-back, er kvalitativt annleis enn dei som krevjast ved enklare oppgåver, som 0-back, og at ein slik ikkje kan fjerne desse prosessane ved å trekke frå aktivering under 0-back. Ei anna forklaring kan vere at ein ved vanskelegare oppgåver vil vere meir *forberedt* på motoriske responsar og slik får høgare aktivering. Ein kan også tenke seg at når oppgåva blir vanskelegare vil forsøkspersonen bruke meir av hjernen til å løyse oppgåva, og slik kan aktiveringa vere teikn på at subjektet har problem med å utføre oppgåva.

McAllister med kollegaer (McAllister, Sparling, Flashman, & Saykin, 2001) fann at dei aktiverte klustera til pasientar med Mild Traumatic Brain Injury (MTBI) var både større og sterkare enn hos kontrollane ved 2-backoppgåva sjølv om denne forskjellen ikkje var reflektert i mengd korrekte responsar. Slik kan det tenkast at auka aktivering er uttrykk for at forsøkspersonen jobbar hardare med å få fram same resultat. Eit siste alternativ er at aktiveringa i premotoriske områder kan reflektere eller artikulatorkisk gjentakning sidan det som nemnd over viser det seg at venstrelaterale premotoriske område er nært knytt til Broca sitt område og artikulatoriske prosessar (Gruber et al., 2007). Forsøkspersonen vil sannsynlegvis bruke indre tale for å oppretthalde informasjonen som presenterast under 2-back (Parmenter et al., 2006), og den vil sannsynlegvis ikkje aktiverast under 0-backoppgåva – særleg ikkje i dette studiet sidan også repetering av eit tal ein skal trykke på er tatt bort (sjå beskriving av paradigmet s 21) – og slik kome fram når ein samanlikner dei to betingane.

Dersom ein ser på forkinga som omhandlar fiberløkker mellom cerebellum og cerebrum (sjå side 9), kunne det tenkast at denne delen av cerebellum var del av ei løkke med motorisk cortex. Då ville ein imidlertid sannsynlegvis ikkje sjå at cerebellum er aktiv når ikkje primær motorisk cortex er det, med mindre ein antar at cerebellum i stor grad driv desse prosessane på eiga hand. Og jamfør kritikken som er reist angående begrep, paradigmer og metodar (side 15), er der fortsatt usikre aspekt ved ein konklusjon som antar at superior cerebellum bidreg til kognitive prosessar. Der er imidlertid ein del som talar til fordel for eit cerebellart bidrag til kognitive prosessar, blant anna cerebro-cerebellare løkker og paradigmer ein nøyte har forsøkt å gjere frie for motorisk aktivitet, og ein kan velje å godta denne argumentasjonen. Då blir spørsmålet vidare kva type aktivering dette kan vere.

4.4.2 Type kognitiv prosess

For å svare på dette må ein sjå nærare på paradigma som er brukt i forkinga på cerebellum sine bidrag, nemleg Sternbergparadigmet, og samanlikne med paradigmet brukt i denne studien. I dette studiet er det funne dei same aktiveringane både i cerebellum og i cerebrum som er dokumentert tidlegare, trass i at det er brukt forskjellige paradigmer. Ein kan då tenke seg at aktiveringa reflekterer felles prosessar ved dei to paradigma. Dersom ein igjen tar utgangspunkt i Jonides med kollegaer (1997) si beskriving av prosessane som er involvert i *n*-backparadigmet, nemner han innkodning, lagring, gjentakning, samanlikning, temporal koding, inhibering og respons. I Sternbergparadigmet kan ein tenke seg at er det innkodning, lagring, gjentakning, søk, samanlikning og respons som er dei involverte prosessane. Kva er så

forskjellane i dei to paradigma? I det sistnemnte paradigmet skal ein lære ei rekke stimuli, gjenta desse, og så søke gjennom dei igjen til slutt når eit nytt stimulus skal samanliknast med den lagra informasjonsrekka. *N*-backoppgåva er slik i motsetnad til Sternbergparadigmet kontinuerleg, der fleir prosessar skjer på ein gong, og fleir gongar i løpet av paradigmet. Ein må heile tida halde informasjonen aktiv samtidig som ein slettar, legg til og samanliknar stimuli. Det at prosessane skjer på forskjellig tidspunkt i dei to paradigma, og eventuelt saman med fleir andre prosessar, treng nødvendigvis ikkje å bety at sjølve prosessane er ulike. Ein kan imidlertid argumentere for at sidan det temporale aspektet, som ein ved *n*-backparadigmet er avhengig av for å kunne gjere søkingsprosessen, er ein slik ulik prosess. Ved presentasjon av eit "samanlikningsstimulus" i Sternbergparadigmet, krevjast eit søk etter den bestemte stimulusen. I *n*-backparadigmet derimot, vil sannsynlegvis forsøkspersonen allereie ha søkt fram den lagra stimulusen som det nye skal samanliknast med, og det er i større grad ei rein matchingsprosess enn ein søkeprosess (Watter et al., 2001). Ein må gjere ein søkingsprosess i forkant av dette, men denne er avhengig av temporal koding av stimuli for å kunne samanlikne med data i riktig posisjon (her: 2 tilbake). Dei ulike stimuli må flyttast til nye plasser, ein må slette den eldste og lagre den nyaste. Denne temporale komponenten er ein ikkje avhengig av i Sternbergparadigmet.

Med grunnlag i denne diskusjonen kan ein argumentere for at samanlikning, temporal koding, og søk ikkje er felles prosessar då desse er for nært knytt til temporal koding i *n*-backparadigmet. Respons er ein motorisk reaksjon, og ikkje del av arbeidsminneprosessen (Jonides et al., 1997), og ein kan såleis anta at denne heller ikkje er det som aktiverar strukturen. Slik står ein igjen med innkoding, lagring og gjentakning som er nettopp dei prosessane ein tidlegare har antatt er dei aktuelle kandidatane til aktiveringa.

Korleis er så desse prosessane organisert i cerebellum? Forskinga har stort sett hatt to tilnærmingar som i stor grad kan sjåast på som to sider av same sak: 1) med utgangspunkt i Baddeley og Hitch sin arbeidsminnemodel der ein har sett på dei to aktivitetsmønstra i cerebellum i forhold til det fonologiske lageret og artikulatorisk gjentakning, og 2) med utgangspunkt i forskjellar mellom innkoding, oppretthalding og gjenhenting. Chen og Desmond (2005b) forsøkte å finne ytterlegare evidens for kva type aktivering som viser seg i cerebellum ved å bruke den siste tilnærminga. Ved å finne ut når dei ulike delane av cerebellum var aktivert kunne ein seie meir om kva type aktivitet det var. Dei brukte Sternbergparadigmet og fann at superior cerebellum var aktiv ved innkoding saman med

inferiore frontale cortex og premotoriske cortex, og at høyre inferiore cerebellum var mest aktiv under opprettholdinga av informasjon saman med inferiore parietale cortex, men også noko aktivert under innkoding, då utan følgje av parietale cortex. I tråd med diskusjonen over fann dei ingen aktivering i cerebellum under gjenhenting sidan denne fasen er knytt til eksekutive prosessar (Chen & Desmond, 2005b). Av dette slutta Chen og Desmond at dei at superior cerebellum kan vere deltakande i å transformere bokstavsekvensen inn i den artikulære bana, til ein artikulær fonologisk kode, og at inferiore cerebellum saman med parietale cortex danner ei løkke som opprettheld det fonologiske lageret. Andre har gjort funn som er i tråd med dette (Chen & Fiez, 2001).

Som konsekvens av dette er det to måtar å sjå på aktiveringa i superior cerebellum på: 1) at den er del av den artikulatoriske gjentakingsprosessen, og 2) at den gjer om visuelle koder til fonologiske koder som kan gå inn i den fonologiske løkka. I det første tilfellet kan ein tenke seg at strukturen ville vere aktivert under gjentakning sidan det då vil vere behov for å repetere informasjonen for å fornye minnespora, og at inferior cerebellum ville vere involvert under både innkoding og gjentakning sidan gjentakninga aktiverer minnespora og slik held lageret aktivt. Dersom ein tek utgangspunkt i den andre konklusjonen, er det naturleg, slik Chen og Desmond viste, at superior cerebellum er aktivert i innkodingsfasen.

Det som så er interessant er å sjå på dette i forhold til Baddeley sin arbeidsminnemodell. Det blir der beskrive at artikulatorisk gjentakning er nødvendig for oppdatering av minnespor i det fonologiske lageret, og ein kan slik tenke seg at desse prosessane er aktive samtidig. Dette vil medføre at alle strukturane som støttar lagring og gjentakning burde vere aktive samtidig, og at denne aktiveringa var til stades i alle fall under gjentakingsfasen. Dette er imidlertid ikkje tilfelle. Superiore cerebellum er aktiv berre under innkoding, eller ved presentasjon av stimulusen. Inferior og superior cerebellum blir heller ikkje rapportert å samvarierte, det ser heller ut til at dei er mest aktive i kvar sine prosessar. Det er kanskje då mogleg at superiore delar av cerebellum støttar omgjerdinga av visuelt materiale til fonologisk materiale slik Chen og Desmond (2005b) foreslår. Dersom dette er tilfellet burde den imidlertid også vere aktiv i den delen av prosessen der ein ny stimulus blir presentert og ein skal samanlikne det med det ein har aktivt i arbeidsminnet. Då kan ein tenke seg at stimulusen må gjerast om til fonologiske kodar for å kunne samanliknast. Det kan vere at denne stimulusen *ikkje* blir omgjort til fonologiske kodar, at det er andre prosessar som skjer her sidan det skal samanliknast med anna stimuli og ikkje innkodast i den forstand (det gjeld i alle fall

Sternbergparadigmet, i *n*-backparadigmet skal det innkodast også), men då må ein i tilfelle gå ut frå at denne samanlikninga skjer med grunnlag i det visuelle inntrykket. Det er det imidlertid ikkje åpna for dette i litteraturen skriven i dette forskingsfeltet.

Når det gjeld det inferior cerebellum som er knytt til det fonologiske lageret, så er den – under Sternbergoppgåva – funne mest aktivt i gjentakingsprosessen saman med prefrontal cortex, men strukturen var også aktivert under innkodingsfasen, då utan prefrontale områder (Chen & Desmond, 2005b). Slik foreslo forfattarane at strukturen er deltakande i lagring av fonologisk materiale. Dette passar godt inn i arbeidsminnemodellen til Baddeley då ein kan tenke seg at informasjon må inn i lageret også ved innkoding, samt at lageret er aktivt under oppretthalding. I denne studien har det imidlertid ikkje vore mogleg å analysere ei eventuell aktivering i inferior cerebellum, og sjølv om aktiveringar i parietale cortex kan tyde på at der ville funnest aktiveringar i denne delen av cerebellum dersom den var blitt avbilda, vil dette berre vere spekulasjonar, og denne aktiveringa ikkje bli vidare diskutert her.

Det er altså problematisk å plassere kva aktiveringa i superior cerebellum reflekterer. Funksjonen til strukturen kan kanskje belysast via eit anna aspekt ved resultata, nemleg at superior cerebellum blir aktivert i *venstre* cerebellare heimisfære i tillegg til *høgre*. Det meste av diskusjonen innan forskingsfeltet har dreia seg om aktivering i *høgre* cerebellare heimisfære som ser ut til å vere knytt til *venstre* cerebrale heimisfære. Sidan fibrane til og frå cerebellum kryssar og har forbinding med kontralateral side av cerebral cortex, er det i denne samanhengen interessant med aktiveringane som er funne i *høgre* prefrontale og parietale cortex, som tidlegare nemnd kan vere kopla til prosessering av visuelt materiale (Gottwald et al., 2004). Og forskning viser nettopp at under spatialt arbeidsminne vil *høgre* superiore parietale cortex, samt dorsale delar av prefrontale cortex bli aktivert (Constantinidis & Wang, 2004; Lycke, 2005). Det er også studiar som indikerar at *venstre* superiore cerebellum kan vere involvert i prosessering av visuospatialt materiale under arbeidsminnet (Gottwald et al., 2004). Dette kan tyde på at det ved utføring av paradigmet i denne studien er visuelle komponentar som er aktive trass i at paradigmet er tenkt å tappe verbale prosessar. Det er vidare interessant å sjå på dette i forhold til dei to alternative funksjonane som er tillagt superior cerebellum, artikulatorisk gjentakning eller omkoding av visuelt materiale. Dersom strukturen driv med artikulatorisk gjentakning kan det vere nærliggande å tenke seg at det i tillegg til at ei fonologisk løkke går heile tida under både innkoding og gjentakning, så vil forsøkspersonen sjå stimuli føre seg visuelt. I og med at ein er avhengig av visuell innkoding

av materialet også i kontrolloppgåva kan ein kanskje tenke seg at denne ”indre talen” av visuelle bilete kan forekomme under gjentaking av materialet og at det difor er her cerebellum deltek. Ein kan imidlertid også tenke seg ein liknande prosess dersom ein antar at strukturen driv med omkoding av visuelle stimuli til fonologiske, men då vil sannsynlegvis dette vere fanga opp av kontrolloppgåva som gjer akkurat det same. Med dette perspektivet er det difor meir sannsynleg at superior cerebellum deltar i den artikulatiske løkka enn omkoding av visuelt materiale. Dette vil imidlertid vere i strid med det som er funne i anna forskning (Chen & Desmond, 2005b).

Det er her diskutert ulike forklaringar til aktiveringane som er funne i cerebellum. Det meste av forskning på dette feltet har brukt Sternbergparadigmet som mål på verbalt arbeidsminne, medan det i denne studien er brukt *n*-backparadigmet. Ein kan anta at aktiveringane som er funne i denne studien reflekterer felles prosessar i dei to paradigma, det vil seie innkoding, gjentaking av stimuli, eller lagring av stimuli. I forhold til tidlegare forskning er aktiveringane i superior cerebellum presisert til å enten vere resultat av den artikulære gjentakingsprosessen, eller av omgjering av visuelt materiale til fonologiske koder. Funna er diskutert med utgangspunkt i Baddeley sin arbeidsminnemodell, og når ein ser nærare på aktiveringsmønstra i forhold til denne modellen er det vanskeleg å passe inn dei to alternative hypotesane enten aktiveringane gjenspeglar artikulær gjentaking, eller omkoding av verbalt materiale. Dersom ein ser på aktiveringane i *venstre* superior cerebellare heimisfære saman med aktivering i høgre superior cerebellare heimisfære, er det kanskje meir sannsynleg at denne strukturen støtter den artikulatiske gjentakingsprosessen heller enn omkodingsprosessar. Det kan altså vere at venstre og høgre superior cerebellum enten driv med ulike delar av dei same prosessane, eller med ulike prosessar som opptrer saman og at ein slik får den konsekvente samvarieringa i desse to strukturane.

4.4.3 Oppsummering og vidare forskning

Det at resultata kan tolkast i så sprikande retningar antyder at det er mykje som enno er uklart når det gjeld cerebellum sitt bidrag til kognitive prosessar. Det kan vere at Baddeley sin modell av arbeidsminnet rett og slett ikkje er riktig å bruke i dette tilfellet, kanskje er den ufullstendig og slik ikkje kan forklare det som skjer noko som også er antyda av andre (Jarrold & Towse, 2006). Begrepa innkoding, gjentaking og gjenhenting er heller ikkje godt nok definert og beskrivne. Det kan også vere at paradigma ikkje er godt nok gjennomtenkt og sensitive nok til å fange opp riktige prosessar, jamfør diskusjonen over rundt mogleg

aktivering av visuospatiale prosessar. Bloedel og Bracha (1997) antyda også dette, og Jarrold med kollegaer (2006) diskuterer at testar som ikkje inneheld tiltrekkelig med manipulering av materialet, som til dømes *n*-backparadigmet, ikkje reflekterer arbeidsminneprosessar, og slik er for enkle til å måle denne prosessen. Eit anna alternativ kan vere at forsøkspersonane ikkje brukar dei same strategiane, og at strategiane som blir brukt kanskje ikkje er dei same som vi forventar. Det kan vere at nokon bruker mykje støtte i dei fonologiske dataa, medan andre hentar langt meir støtte i det visuelle inntrykket. Å avklare dette vil vere essensielt for korleis ein skal tolke resultata, dersom det brukast strategiar vi ikkje har tatt høgd for vil ikkje aktiveringane måle det vi trur dei måler. Ein kan også tenke seg at ein er på villspor og leiter etter svar på feil plass. Kanskje er prosessane bak aktiveringane i cerebellum slett ikkje å finne i arbeidsminnemodellen, men er underliggande prosessar som er *nødvendige* for utføring av arbeidsminnet men ikkje ein del av sjølve prosessen, til dømes merksemd, feilsøking eller persepsjonsrelaterte oppgåver. Då er det i tilfelle ikkje så rart at ein ikkje finn konsistente svar ved å ta utgangspunktet i arbeidsminnet, det er ikkje rart at paradigma kan slå feil, og det er logisk i forhold til dei som har funne evidens på at den cerebellare aktiveringa berre er medierande og ikkje kritisk for ulike kognitive prosessar ein har sett på (sjå side 15). Kanskje Bloedel og Bracha (1997) hadde rett når dei seier vi må sjå cerebellum sitt bidrag i heilheit, ikkje bryte det opp i delar. Det hadde også vore interessant å sjå nøyare på aktiveringsmønsteret *bilateralt* i superior cerebellum, då det stort sett er aktiveringa i den høgre cerebellare heimisfæra det er gjort rede for. Samvarieringar – eventuelt mangel på samvariering – i desse to cerebellare heimisfærene under ulike oppgåver, kan kanskje fortelje oss meir om superioere cerebellum sitt arbeid.

4.5 Kommenterar til studiet

Fordi fokuset i TOP-studiet som datamaterialet til denne studien er henta frå ikkje var å utforske cerebellum, får dette fleir konsekvensar: Der var ikkje signal i inferiore delar av cerebellum, og det har difor ikkje vore mogleg å ta omsyn til aktiveringa som eventuelt ville oppstått der. For å få best mogleg dekning av cerebellum var det viktig å bruke dei forsøkspersonane som hadde dei minste hjernane, og konsekvensen av dette var at det berre er kvinnelege subjekt som er inkludert sidan dei gjennomsnittleg har mindre hjernar. Det er ikkje mange studiar innan fMRI-forskinga som har sett på kjønnsforskjellar under utføring av arbeidsminneoppgåver, men i dei få som finnest er der ingen forskjellar som kan skuldast kjønn (Lycke, 2005). Til slutt er oppgåvene laga med tanke på at menneske som har ein

diagnose som inneber psykose skal klare å gjennomføre dei. Av den grunn er dei mindre krevjande både med omsyn til tidsintervalla stimuli blir presentert i, samt kor lenge kvar stimulus er synleg på skjermen. Funn frå anna forskning er imidlertid replisert, og ein kan difor anta at resultata ikkje inneheld store variasjonar i forhold til dette.

5 Konklusjon

Denne studien finn dei same aktiveringane i cerebellum og cerebrum som tidlegare studiar under utføring av oppgåver ein tenker seg skal aktivere arbeidsminneprosessar, og det er i denne oppgåva diskutert korvidt superior cerebellum bidreg til desse kognitive prosessane eller ikkje. Denne diskusjonen har imidlertid vist seg å ikkje vere eintydig, og det er vanskeleg å finne konsistente forklaringar for desse aktiveringane. Ein kan med grunnlag i resultata funne i denne studien argumentere for at cerebellum deltek i prosessar som er del av arbeidsminnet, men det er vanskeleg å presisere om prosessane gjeld indre tale, omkoding, lagring, eller andre underliggande prosessar som *n*-backparadigmet ikkje klarer å fange opp. Det kan difor sjå ut til at det vil vere viktig å sjå på cerebellar aktivitet i forhold til andre prosessar som ligg til grunn for at ein skal kunne utføre arbeidsminnet, men som ikkje nødvendigvis er definert som ein del av det, for eksempel merksemd, persepsjon og feilsøking.

6 Referansar

- The American Heritage® Dictionary of the English Language, Fourth Edition*. Retrieved April 18, 2007, from Answers.com Web Site: <http://www.answers.com/topic/process>
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H., Koeppe, R. A., & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychological Science*, 7(1), 25-31.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation. Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Accademic Press.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2001). *Neuroscience : exploring the brain* (2nd ed.). Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bloedel, J. R., & Bracha, V. (1997). Duality of cerebellar motor and cognitive functions. *Int Rev Neurobiol*, 41, 613-634.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1), 1-47.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A., & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 8(8), 743-752.
- Chein, J. M., & Fiez, J. A. (2001). Dissociation of verbal working memory system components using a delayed serial recall task. *Cereb Cortex*, 11(11), 1003-1014.
- Chen, S. H., & Desmond, J. E. (2005a). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage*, 24(2), 332-338.
- Chen, S. H., & Desmond, J. E. (2005b). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43(9), 1227-1237.
- Clower, D. M., West, R. A., Lynch, J. C., & Strick, P. L. (2001). The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci*, 21(16), 6283-6291.

- Constantinidis, C., & Wang, X. J. (2004). A neural circuit basis for spatial working memory. *Neuroscientist*, 10(6), 553-565.
- Psychological Cooperation, (1999). *WASI. Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Daum, I., & Ackermann, H. (1997). Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes--fact or fiction? *Int Rev Neurobiol*, 41, 455-471.
- Desmond, J. E., & Chen, S. H. (2002). Ethical issues in the clinical application of fMRI: Factors affecting the validity and interpretation of activations. *Brain and Cognition*, 50, 482-497.
- Desmond, J. E., Chen, S. H., & Shieh, P. B. (2005). Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory. *Ann Neurol*, 58(4), 553-560.
- Desmond, J. E., & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 355-362.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., & Glover, G. H. (1998). Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage*, 7(4 Pt 1), 368-376.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci*, 17(24), 9675-9685.
- Ellis, K. A., Silberstein, R. B., & Nathan, P. J. (2006). Exploring the temporal dynamics of the spatial working memory n-back task using steady state visual evoked potentials (SSVEP). *Neuroimage*, 31(4), 1741-1751.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Proceedings of the Institute of Electrical and Electronics Engineering. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging*, 3, 1813-1817.
- Fiez, J. A. (1996). Cerebellar contributions to cognition. *Neuron*, 16(1), 13-15.
- Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1997). Linguistic processing. *Int Rev Neurobiol*, 41, 233-254.
- Fiez, J. A., Raife, E. A., Balota, D. A., Schwarz, J. P., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci*, 16(2), 808-822.
- Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., Heather, J., & Frackowiak, R. S. (1995). Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 2, 1-25.

- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience : the biology of the mind* (2nd ed.). New York: Norton.
- Gottwald, B., Wilde, B., Mihajlovic, Z., & Mehdorn, H. M. (2004). Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(11), 1524-1531.
- Gruber, O. (2001). Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb Cortex*, 11(11), 1047-1055.
- Gruber, O., Muller, T., & Falkai, P. (2007). Dynamic interactions between neural systems underlying different components of verbal working memory. *J Neural Transm*.
- Gruber, O., & von Cramon, D. Y. (2003). The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage*, 19(3), 797-809.
- Herrup, K., & Kuemerle, B. (1997). The compartmentalization of the cerebellum. *Annu Rev Neurosci*, 20, 61-90.
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Ersland, L., et al. (2004). Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry*, 161(2), 286-293.
- Jackson, J. (1906). Case of tumour of the middle lobe of the cerebellum. *Brain*, 29, 425-440.
- Jarrold, C., & Towse, J. N. (2006). Individual differences in working memory. *Neuroscience*, 139(1), 39-50.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E., Awh, E., Minoshima, S., et al. (1997). Verbal Working Memory Load Affects Regional Brain Activation as Measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 462-475.
- Justus, T., Ravizza, S. M., Fiez, J. A., & Ivry, R. B. (2005). Reduced phonological similarity effects in patients with damage to the cerebellum. *Brain Lang*, 95(2), 304-318.
- Kirschen, M. P., Chen, S. H., Schraedley-Desmond, P., & Desmond, J. E. (2005). Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 24(2), 462-472.
- Kole, J. A., Healy, A. F., & Buck-Gengler, C. J. (2005). Does number data entry rely on the phonological loop? *Memory*, 13(3-4), 388-394.
- Landro, N. I., Rund, B. R., Lund, A., Sundet, K., Mjøllem, N., Asbjørnsen, A., et al. (2001). Honig's model of working memory and brain activation: an fMRI study. *Neuroreport*, 12(18), 4047-4054.

- Larsell, O., & Jansen, J. (1972). The Human Cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex. In O. Larsell (Ed.), *The comparative anatomy and histology of the cerebellum*. Minneapolis: University of Minnesota press.
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1989). Reappraising the cerebellum: what does the hindbrain contribute to the forebrain? *Behav Neurosci*, 103(5), 998-1008.
- Lycke, C. (2005). *En fMRI-studie av fonologisk og spatial arbeidshukommelse*. Akademisk avhandling i nevropsykologi, Trondheim: Norges Teknisk Naturvitenskapelige Universitet.
- McAllister, T. W., Sparling, M. B., Flashman, L. A., & Saykin, A. J. (2001). Neuroimaging findings in mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(6), 775-791.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184), 458-461.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997a). Dentate output channels: motor and cognitive components. *Prog Brain Res*, 114, 553-566.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997b). Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol*, 41, 61-82.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*, 21(2), 700-712.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 46-59.
- Parmenter, B. A., Shucard, J. L., Benedict, R. H., & Shucard, D. W. (2006). Working memory deficits in multiple sclerosis: comparison between the n-back task and the Paced Auditory Serial Addition Test. *J Int Neuropsychol Soc*, 12(5), 677-687.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342-345.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M. A., & Raichle, M. E. (1989). Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of single Words. *Journal of Cognitive neuroscience*, 1(2), 153-170.
- Ragland, J. D., Turetsky, B. I., Gur, R. C., Gunning-Dixon, F., Turner, T., Schroeder, L., et al. (2002). Working memory for complex figures: an fMRI comparison of letter and fractal n-back tasks. *Neuropsychology*, 16(3), 370-379.
- Ramnani, N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat Rev Neurosci*, 7(7), 511-522.

- Ravizza, S. M., McCormick, C. A., Schlerf, J. E., Justus, T., Ivry, R. B., & Fiez, J. A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, 129(Pt 2), 306-320.
- Schmahmann, J. D. (1997). Rediscovery of an early concept. *Int Rev Neurobiol*, 41, 3-27.
- Schmahmann, J. D., Doyon, J., McDonald, D., Holmes, C., Lavoie, K., Hurwitz, A. S., et al. (1999). Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*, 10(3 Pt 1), 233-260.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1997). Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci*, 17(1), 438-458.
- Schmahmann, J. D., Rosene, D. L., & Pandya, D. N. (2004). Ataxia after pontine stroke: insights from pontocerebellar fibers in monkey. *Ann Neurol*, 55(4), 585-589.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121 (Pt 4), 561-579.
- Schumacher, E. H., Lauber, E., Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., & Koeppe, R. A. (1996). PET evidence for an amodal verbal working memory system. *Neuroimage*, 3(2), 79-88.
- Silveri, M. C., Di Betta, A. M., Filippini, V., Leggio, M. G., & Molinari, M. (1998). Verbal short-term store-rehearsal system and the cerebellum. Evidence from a patient with a right cerebellar lesion. *Brain*, 121 (Pt 11), 2175-2187.
- Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppe, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex*, 6(1), 11-20.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: George Thieme Verlag.
- Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2005). *Integrating brain and behavior throughout the adult life-span: three neuroscientific levels*. Doctoral thesis, Department of Psychology., Oslo: University of Oslo.
- Watter, S., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (2001). The n-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention. *Psychophysiology*, 38(6), 998-1003.
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.}